

UNTERSUCHUNGEN ZUR SPHINKTERFUNKTION
DES MAGENAUSGANGES BEIM HUND

Ulrich Meyer

1976

Aus dem
Physiologischen Institut
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ZUR SPHINKTERFUNKTION
DES MAGENAUSGANGES BEIM HUND

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Ulrich Meyer

aus Pohlschildern

Mainz, 1976



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Dr. J. GROTE

1. Gutachter: Prof. Dr. F. WALDECK

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. G. THEWS

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 12. 1976

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	4
	A. In vivo-Versuche	4
	1. Tiermaterial, Narkose und Operation	4
	2. Lokalisation des gastroduodenalen Übergangs am Hund durch Potentialmessung	6
	a) Prinzip der Oberflächenpotentialmessung	6
	b) Apparativer Aufbau	7
	c) Experimentelle Durchführung	8
	d) Auswertung der Potentialmessungen	9
	e) Röntgenuntersuchung der gastroduodenalen Übergangszone bei gleichzeitiger Oberflächenpotentialmessung	10
	3. Druckmessung im gastroduodenalen Übergang des Hundes	10
	a) Prinzip der Druckmessung	10
	b) Apparativer Aufbau	11
	c) Experimentelle Durchführung	12
	aa) Punktmanometrie	12
	bb) Durchzugmanometrie	13

4. Auswertung der Druckprofile	14
a) Punktmanometrie	14
b) Durchzugmanometrie	14
 B. In vitro-Versuche	 15
1. Tiermaterial und Gewinnung der isolierten Muskelstreifen	15
2. Isometrische Kontraktionsmessung am isolierten Muskelstreifen	16
a) Prinzip	16
b) Apparativer Aufbau	17
c) Experimentelle Durchführung	17
 C. Untersuchte Substanzen	 18
 D. Statistische Bearbeitung der Meßwerte	 19
 III. ERGEBNISSE	 20
 A. In vivo-Versuche	 20
1. Lokalisationsuntersuchung	20
a) Oberflächenpotentialmessung	20
b) Röntgenuntersuchung	21
2. Punktmanometrie	21
a) Basalbedingungen	21
b) Die Wirkung gastrointestinaler Hormone	22

c) Die Wirkung von Adrenergika	23
d) Die Wirkung von Cholinergika und Anticholinergika	24
e) Die Wirkung von Histamin	24
3. Durchzugmanometrie	25
a) Basalbedingungen	25
b) Die Wirkung gastrointestinaler Hormone	25
c) Die Wirkung von Adrenergika	27
d) Die Wirkung von Cholinergika und Anticholinergika	28
e) Die Wirkung von Histamin	28
B. In vitro-Versuche	29
1. Makroskopische anatomische Untersuchungen	29
2. Isometrische Kontraktionsmessungen	30
a) Basalbedingungen	30
b) Die Wirkung gastrointestinaler Hormone	31
c) Die Wirkung von Adrenergika und Adrenolytika	32
d) Die Wirkung von Cholinergika und Anticholinergika	34
e) Die Wirkung von Histamin	35
IV. DISKUSSION	36
1. Diskussion der Methodik	36
2. Diskussion der Ergebnisse	38

V. ZUSAMMENFASSUNG	45
VI. TABELLE und ABBILDUNGEN	47
VII. LITERATURVERZEICHNIS	99

I. EINLEITUNG

Im Bereich des Übergangs vom Magen in das Duodenum findet sich eine ringförmige Verdickung der Muskulatur. Diese Übergangsstelle wird als Pylorus bezeichnet.

Eine der wichtigsten Funktionen des Pylorus besteht darin, einen Reflux von Duodenuminhalt in den Magen zu verhüten. Die Bedeutung dieser duodeno-gastralen Regurgitation in der Ätiologie des Magenulcus und der Gastritis wird wegen der destruierenden Wirkung der Gallensalze auf die Mucosabarriere und der daraus resultierenden Rückdiffusion von Wasserstoffionen in die Schleimhaut diskutiert (Du PLESSIS, 1966; CAPPER, 1967; JANOWITZ, 1969; DELANEY et al., 1970; RHODES, 1972).

Aufgrund der anatomischen Anordnung der Muskulatur in dieser Region wurde auch von einem Pylorussphinkter gesprochen. Ein Sphinkter des gastrointestinalen Traktes liegt dann vor, wenn er unter physiologischen Bedingungen einen erhöhten Druck aufrechterhält, aber unter einem entsprechenden physiologischen Reiz erschlafft (BASS et al., 1972; DANIEL, 1973).

BRINK et al. (1965) konnten mit Ballonkathetern und nicht perfundierten open-tip-Kathetern eine schmale Hochdruckzone im gastroduodenalen Übergang des Hundes nachweisen. Mit perfundierten Kathetern gelang es ISENBERG und CSENDES (1972) am Hund und FISHER und COHEN (1973) am Menschen, eine Zone erhöhten Druckes im gastroduodenalen Übergang zu registrieren. Dagegen gelang es anderen Arbeitsgruppen nicht, mit Hilfe manometrischer Ballonkatheterstudien eine Zone erhöh-

ten Druckes im gastroduodenalen Übergang von Mensch und Hund festzustellen (BRODY et al., 1940; ATKINSON et al., 1957; ANDERSSON and GROSSMAN, 1965; CARLSON et al., 1966). Auch MEHTA et al. (1974), die den Pylorus des Menschen mit über die Zirkumferenz verteilten Dehnungsmeßstreifen (KAYE et al., 1973) und perfundierten Kathetern untersuchten, konnten keine Hochdruckzone nachweisen. Entsprechend wurde eine funktionelle Einheit zwischen Antrum und Pylorus angenommen und die Existenz eines Pylorussphinkters verneint.

Zwei Ursachen waren für die zum Teil widersprüchlichen Auffassungen über die Funktion des Pylorus verantwortlich. Einmal hatte man Schwierigkeiten, den Meßkatheter in der gastroduodenalen Übergangszone exakt zu lokalisieren und zum anderen wurden methodisch unzureichende Manometrieverfahren angewendet.

Das Problem der Lokalisation lösten ANDERSSON und GROSSMAN (1965), indem sie nachwiesen, daß der Wechsel der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz an der Mucosagrenze von Magen und Duodenum mit der Lage des Pylorus identisch ist.

Außerdem wurden von vielen Autoren nicht perfundierte Katheter als Drucküberträger benutzt. Wie aber POPE (1967) und WALDECK (1969, 1972) in Modellversuchen zeigen konnten, müssen wassergefüllte Katheter, die als Drucküberträger dienen, volumenkonstant perfundiert werden, da sonst keine genaue Druckübertragung möglich ist.

Zur Untersuchung des Kontraktionszustandes des Pylorus durchgeführte Experimente ergaben, daß eine intraduodenale Instillation von Salzsäure, Aminosäuren, Glukose oder Olivenöl zu einer Drucksteigerung im Pylorus führt (BRINK et al., 1965; FISHER and COHEN, 1973; MEHTA et al., 1974).

Erste Untersuchungen zur Beeinflussung des Pylorus durch exogen zugeführte gastrointestinale Hormone erfolgten von ISENBERG und CSENDES (1972) am Hund und von FISHER et al. (1973) am Menschen. Diese Autoren fanden eine Drucksteigerung im Pylorus nach Gabe des c-Oktapeptid von Cholezystokinin, Cholezystokinin (CCK) und Sekretin. Nach Gastrin wurde der Druck nicht gesteigert und die Wirkung der endogen freigesetzten Hormone CCK und Sekretin antagonisiert.

Durch in vitro-Versuche mit isolierten Muskelstreifen aus dem gastroduodenalen Übergang vom Opossum ermittelten LIPSHUTZ und COHEN (1972) und FISHER et al. (1973) Dosiswirkungskurven für Sekretin, CCK und Gastrin. Danach wirken Sekretin und CCK als Agonisten, indem sie den Pylorusmuskel kontrahieren, während Gastrin zu einer Erschlaffung führt und die Wirkung der anderen zwei Hormone hemmt.

Zur Klärung der Frage, ob am gastroduodenalen Übergang des Hundes ein digestiver Sphinkter nachweisbar ist, wurden in der vorliegenden Arbeit umfangreiche Versuche an wachen Hunden sowie an Streifenpräparaten des Pylorus durchgeführt.

II. M E T H O D I K

A. In vivo-Versuche

1. Tiermaterial, Narkose und operative Implantation des Magen- und Duodenumfistelrohres

Die Versuche wurden an 5 weiblichen, klinisch gesunden Beaglehunden mit einem Körpergewicht von 9,5 - 11,5 kg durchgeführt.

Die Tiere wurden 24 h vor der Operation nüchtern gesetzt. Zur Prämedikation wurden jeweils 100 µg/kg KG Atropin subcutan und 0,02 ml/kg KG N-(3'-Dimethyl-amino-propyl)-3-propionyl-phenothiazin (Combelen^R) intramuskulär injiziert.

Mit einer Kombination von jeweils 0,05 ml/kg KG Combelen^R mit 0,2 ml/kg KG 1-Polamivet^R, intravenös gegeben, wurde die Narkose eingeleitet und nach der Intubation mit Halothan (Fluothan^R) und Stickoxidul (Hoechst) weitergeführt.

Nach Eröffnung des Abdomens entlang der Linea alba wurde in den ventralen Teil des Ventriculus im proximalen Antrumbereich, in der Nähe der Curvatura ventriculi major, eine von uns modifizierte Kanüle nach GREGORY (1958) (Abb. 1) implantiert und durch eine Tabaksbeutelnaht sowie durch eine aufgeschraubte, perforierte Platte, die der Magenserosa aufliegt, fixiert.

Eine zweite Kanüle ähnlichen Typs (Abb. 2) wurde in den ventralen Teil des Duodenums, distal der Einmündungsstelle des Ductus choledochus implantiert und in gleicher Weise, wie oben beschrieben, befestigt. Intraoperativ wurde außerdem mit Hilfe eines stumpfen Mandrins ein nicht verdaubarer Faden (Mersilen^R) durch das Magen- und Darmlumen von einer Kanüle zur anderen gezogen.

Dieser, im spannungsfreien Zustand von den Tieren gut tolerierte Faden, blieb zwischen den Versuchen im Lumen liegen und erleichterte später das Einführen und die exakte Lokalisationskontrolle der Meßkatheter. Weiterhin wurde der Pylorus intraoperativ, zur leichteren Identifizierung im Röntgenbild, mit einem Silberclip markiert.

Die Magenkanüle wurde dann auf der linken und die Duodenumkanüle auf der rechten Abdominalseite in der jeweiligen Mamillarlinie durch die Bauchhaut herausgeführt. Die außenstehenden freien Enden der Kunststoffkanülen wurden durch aufgeschraubte Zylinder aus V4A-Stahl vor Tierbiß geschützt und mit Schraubkappen aus dem gleichen Material verschlossen, die nur während der Versuche entfernt wurden.

Für drei Tage nach der Operation wurden die Tiere nur parenteral ernährt, anschließend wurde Welpi-Hundenahrung verfüttert und dann auf das übliche Futter (Labortierfutter 42 H, Zahn) umgestellt.

Eine Analgetika- und Antibiotikagabe war in den ersten drei Tagen obligatorisch.

Nach 10 Tagen postoperativ waren die Bauchwunden geschlossen und die Fisteln reizlos eingeeilt, so daß die Fäden gezogen werden konnten.

Frühestens 4 Wochen nach der Operation wurden die Hunde zu Experimenten herangezogen.

2. Lokalisation des gastroduodenalen Übergangs am Hund durch Potentialmessung

a) Prinzip der Oberflächenpotentialmessung

Die Existenz einer transmuralen Potentialdifferenz zwischen Mucosa und Serosa des gastrointestinalen Traktes wurde erstmals von DONNE (1834) und ADAIR und GOODMAN (1936) nachgewiesen.

Der Ursprung von elektrischen Potentialen durch die gastrointestinale Mucosa wird als das Ergebnis eines aktiven Ionentransportes, einer unterschiedlichen Ionenpermeabilität der Zellmembranen und einer asymmetrischen Ionenverteilung im intra- und extrazellulären Raum aufgefaßt (SCHULTZ, 1968). Nach HOGBEN (1955) ist die Potentialdifferenz im Magen zum größten Teil durch eine Chlorid-Ionen-Sekretion in das Lumen bestimmt, zum Teil Natrium-Ion abhängig (CUMMINS, 1965). Sie ist im Bereich der Parietalzellen am größten (VILLEGAS, 1962).

Der Ionentransportmechanismus durch die duodenale und oesophageale Mucosa und die Quelle der Potentialdifferenz in dieser Region ist unbekannt.

Mit Hilfe einer Elektrolytmeßbrücke, die vom Magen in das Duodenum und umgekehrt gezogen wird, konnten ANDERSSON und GROSSMAN (1965) einen relativ scharfen Potentialsprung am Mucosawechsel des gastroduodenalen Übergangs lokalisieren.

b) Apparativer Aufbau

Zur alleinigen Oberflächenpotentialmessung, die zur Kontrolle der Lokalisation des gastroduodenalen Übergangs diente, wurde ein PVC-Schlauch mit einem inneren Durchmesser von 3 mm und einem Außendurchmesser von 4 mm verwendet.

Dieser Schlauch enthielt 20 cm oberhalb seines verschlossenen Endes auf gleicher Höhe 4 über die Zirkumferenz in gleichen Abständen angeordnete Löcher von jeweils 1 mm Durchmesser. Außerdem wurde direkt hinter die Meßöffnungen eine Röntgenmarke angebracht. 3 g Agar-Agar (Merck) wurden unter Erwärmen und Rühren in 100 ml gesättigter Kaliumchloridlösung gelöst und die noch warme Lösung luftblasenfrei in den Schlauch eingefüllt. Nach dem Abkühlen hatte die Lösung eine gummiähnliche Konsistenz. Das freie Ende des so präparierten Schlauches und die rasierte und scarifizierte, aber nicht blutende Schwanzspitze des Hundes, die als Referenz diente, tauchten jeweils in einen Kunststoffbecher mit gesättigter KCl-Lösung und einer stabilisierten Kalomel-Elektrode (Typ K 401, Radiometer Kopenhagen) ein. Die beiden Kalomel-Elektroden wurden über einen Verstärker (Grass, Modell 7 P 1 A) mit einem Digital-Multimeter (Philips, Modell PM 2421) verbunden. Mit einem Polygraphen (Grass, Modell 7) wurden die Potentialschwankungen fortlaufend registriert (Abb. 3). Durch Kurzschließen der beiden Kalomel-Elektroden wurde das Meß- und Registriersystem vor jedem Versuch geeicht und so eingestellt, daß die Schreibbreite von 1 cm einer Spannung von 10 mV entsprach. Zum Durchziehen des Schlauches wurde der im Magen- und Darm-

lumen liegende Faden an der Schlauchspitze befestigt und in Verbindung mit einem Motor (Modell 915, Harvard Apparatus) war es möglich, den Schlauch mit einer konstanten Geschwindigkeit zwischen den Fisteln hindurchzuziehen.

Weitere Oberflächenpotentialmessungen wurden simultan bei der Durchzug - und Punktmanometrie mit dem dort beschriebenen Katheter ausgeführt.

c) Experimentelle Durchführung

24 h vor jedem Versuch erhielten die Hunde jeweils ihre letzte feste Nahrung, hatten aber Zugang zu Wasser.

Das wache Tier wurde zum Versuch in einem Pavlov-Stand untergebracht. Die Schwanzspitze wurde rasiert und mit einer Injektionsnadel unblutig scarifiziert und in einen Kunststoffbecher mit gesättigter KCl-Lösung eingetaucht.

Die beschriebene KCl-Agar-Meßbrücke wurde durch die Magenfistel unter Führung des Fadens langsam so weit vorgeschoben, bis die Meßbrückenspitze durch die Duodenumfistel zum Vorschein kam.

Für eine Messung wurde die KCl-Agar-Meßbrücke mit Hilfe eines Motors mit konstanter Geschwindigkeit von 40 mm/min aus dem Magen durch die gastroduodenale Übergangszone in das Duodenum gezogen.

Dabei auftretende Potentialschwankungen wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/min auf dem Polygraphen registriert und konnten gleichzeitig am parallel geschalteten Digital-Multimeter abgelesen werden.

Um mechanische Alterationen im Magen- und Darmlumen zu vermeiden, wurde die KCl-Agar-Meßbrücke nach erfolgtem Durchzug nur so weit aus der Magen-fistel zurückgezogen, bis die Meßöffnung gerade sichtbar war. Es wurden immer 4 Durchzüge in Richtung Magen-Duodenum im Abstand von 1 Minute durchgeführt.

Oberflächenpotentialmessungen, bei denen die KCl-Agar-Meßbrücke aus dem Duodenum durch die gastroduodenale Übergangszone in den Magen gezogen wurde, wurden in der gleichen Weise ausgeführt.

Der Einfluß von Narkotika (Rompun^R und 1-Polamivet^R) auf die Potentialdifferenz wurde 10 Minuten nach der intravenösen Applikation durch 4 Durchzüge im Abstand von 1 Minute untersucht.

d) Auswertung der Potentialmessungen

Die gemessenen Oberflächenpotentiale werden in ein Koordinatensystem eingeordnet, das auf der Ordinate die Spannung in mV und auf der Abszisse die Strecke in cm beinhaltet, die die KCl-Agar-Meßbrücke beim Durchzug zurückgelegt hat.

Entsprechend der beschriebenen Versuchsdurchführung gibt der linke Teil das negative Antrumpotential wieder.

Für die Bestimmung der Potentialdifferenz wird immer der größte Abstand zwischen den beiden entgegengesetzt geladenen Oberflächenpotentialen ermittelt.

e) Röntgenuntersuchung der gastroduodenalen Übergangszone bei gleichzeitiger Oberflächenpotentialmessung

Ein 24 h vorher nüchtern gehaltener Hund erhielt 0,02 ml/kg KG Combelen^R intramuskulär, wurde leicht sediert und in Rückenlage auf einem Röntgentisch gelagert. Nach Einführen der KCl-Agar-Meßbrücke wurde eine Oberflächenpotentialmessung durchgeführt. Zeigte das Digital-Multimeter einen Potentialabfall größer als 50 % bezogen auf den Ausgangswert an, wurde von dieser Meßbrückenposition eine Röntgenaufnahme mit dem Gerät (Ergophos 4 und Pantix P 125/11/30 L, Fa. Siemens) in anterior posterior Stellung mit 60 KV und 60 mAs geschossen. Zur Schleimhautdarstellung des Magen- und Darmkanals wurden 10 min vor dem Versuch 20 ml Kontrastmittel (Bariumsulfat, Fertig-Suspension, Fa. C. H. Boehringer Sohn) durch die Magenfistel gegeben.

3. Druckmessung im gastroduodenalen Übergang des Hundes

a) Prinzip der Druckmessung

Das Prinzip der Druckmessung entsprach der von WINANS und HARRIS (1967) entwickelten Methode der Druckmessung mit kontinuierlich volumenkonstant perfundierten Kathetern. Durch umfangreiche Modellversuche sowie Versuchen an Tier und Mensch wurde diese Methode von WALDECK et al. (1973) am unteren Oesophagusphinkter als kontinuierliche Durchzug-

manometrie weiterentwickelt.

Bei beiden Verfahren werden die Katheter volumenkonstant perfundiert, wobei nach Verschuß der seitenständigen Öffnungen durch Wandkontraktionen der Druck im Kathetersystem ansteigt bis der Verschußdruck erreicht ist und die Perfusionsflüssigkeit abfließen kann. Der hierbei registrierte Druck stellt ein Maß für die Kontraktionskraft des gastroduodenalen Übergangs dar.

b) Apparativer Aufbau

Der zur Druckmessung verwendete Katheter bestand aus zwei PVC-Schläuchen mit einem jeweiligen inneren Durchmesser von 1 mm und einem jeweiligen Außendurchmesser von 1,8 mm. Dieser Katheter enthielt in jedem Schlauch eine 1 mm breite runde seitliche Öffnung. Die eine Öffnung war 20 cm und die andere 25 cm von der verschlossenen Katheterspitze entfernt.

Ein dritter Schlauch, mit einem inneren Durchmesser von 2,5 mm und einem Außendurchmesser von 3 mm, dessen runde seitliche Öffnung von 2 mm Durchmesser auf der gleichen Höhe mit der oberen Druckmeßöffnung lag, diente als KCl-Agar-Brücke zur Oberflächenpotentialmessung.

Die beiden freien Enden des Katheters waren sowohl mit einer Infusionspumpe (Typ 1831m, Fa. Braun-Melsungen) als auch mit elektromechanischen Druckwandlern (Modell P 23 De, Statham) verbunden. Nach Verstärkung wurden die Signale der beiden elektromechanischen Druckwandler auf einem Polygraphen (Grass, Modell 7) fortlaufend registriert (Abb. 4).

Vor jedem Versuch wurde das Meß- und Registrierungssystem mit Hilfe eines Quecksilbermanometers geeicht und so eingestellt, daß die vorhandene Schreibbreite von 4 cm einem Druck von 80 mmHg entsprach.

Der intraoperativ gelegte Faden wurde an der Katheterspitze befestigt und in Verbindung mit einem Motor (Modell 915, Harvard Apparatus) war es möglich, den Katheter mit einer konstanten Geschwindigkeit zwischen den Fisteln hindurchzuziehen.

c) Experimentelle Durchführung

In Vorversuchen wurden die voroperierten Hunde an die Unterbringung in den Pavlov-Ständen gewöhnt und geprüft, ob sie die Manipulation mit dem Katheter vertragen. Der oben beschriebene Meßkatheter wurde durch die Magenfistel unter Führung des Fadens so weit vorgeschoben bis die Katheterspitze wieder durch die Duodenumfistel zum Vorschein kam.

Ein einwandfreier venöser Zugang für die Applikation der zu untersuchenden Substanz wurde durch das Einführen eines Verweilkatheters in eine Vene der Vorderpfote geschaffen.

aa. Punktmanometrie

Es wurde versucht, den mit 0,5 ml/min 0,9 % Kochsalzlösung perfundierten Katheter mit seiner seitständigen Druckmeßöffnung, die auf gleicher Höhe mit der Meßöffnung der KCl-Agar-Brücke lag, genau dort zu platzieren, wo ein Oberflächenpotentialabfall größer als 50 % stattfand.

Die Testung der Substanzwirkung geschah folgendermaßen:

Nach einem Vorlauf unter Normalbedingungen wurde die Substanz intravenös gegeben und während und nach der Applikation die Druckänderung mit einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/min so lange registriert bis wieder Ausgangswerte erreicht waren.

bb. Durchzugmanometrie

Für eine Messung wurde der Katheter mit 0,5 ml/min 0,9 % Kochsalzlösung perfundiert und mit Hilfe eines Motors mit konstanter Geschwindigkeit von 20 mm/min aus dem Magen durch die gastroduodenale Übergangszone in das Duodenum gezogen. Dabei auftretende Druckänderungen wurden mit einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/min auf einem Polygraphen fortlaufend aufgezeichnet. Nach erfolgtem Durchzug wurde der Katheter nur so weit aus der Magenfistel zurückgezogen, bis die untere seitständige Öffnung gerade sichtbar war. Die Testung der Substanzwirkungen geschah folgendermaßen:

Vor einer intravenösen Substanzgabe wurde ein Durchzug unter Normalbedingungen durchgeführt, die zu testende Substanz intravenös injiziert und danach mit 4 aufeinanderfolgenden Durchzügen die Druckprofile gemessen.

Zwischen jeder neuen Substanzapplikation lagen wenigstens 30 min. Simultan zu der Manometrie wurde die Änderung des Oberflächenpotentials registriert.

4. Auswertung der Druckprofile

Die aufgezeichneten Druckprofile werden in ein Koordinatensystem eingeordnet.

a) Punktmanometrie

Auf der Ordinate wird der Druck in mmHg und auf der Abszisse die Dauer der Substanzwirkung in Minuten angegeben.

b) Durchzugmanometrie

Auf der Ordinate wird der Druck in mmHg und auf der Abszisse die Strecke in cm, die der Katheter beim Durchzug zurückgelegt hat, angegeben. Aus der gegebenen Papiergeschwindigkeit des Registriergerätes (25 mm/min) und der Durchzugsgeschwindigkeit (20 mm/min) des durchströmten Katheters kann die Länge einer Hochdruckzone ermittelt werden.

Analog der beschriebenen Versuchsdurchführung entspricht der linke Teil des Druckprofils dem im Antrum herrschenden Druck.

B. In vitro-Versuche

1. Tiermaterial und Gewinnung der isolierten Muskelstreifen

Die Untersuchungen wurden an isolierten Muskelstreifen aus der anatomischen Region der gastroduodenalen Übergangszone von 25 männlichen und weiblichen Beagle- und Bastardhunden mit einem Körpergewicht zwischen 9,5 und 17,5 kg durchgeführt.

Ein 24 h vorher nüchtern gehaltener Hund wurde durch eine intravenöse Applikation einer Überdosis von 5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)barbitursäurenatriumsalz (Nembutal^R) getötet und durch die Halsschlagader entblutet.

Nach einer Laparotomie wurden Ventriculus und Duodenum mobilisiert und reseziert.

Das Resektionspräparat wurde mit einer auf +37° C temperierten, nach GÖLENHOFEN (1970) modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung (Zusammensetzung: Na⁺ 137; K⁺ 5,9; Ca²⁺ 2,5; Mg²⁺ 1,2; Cl⁻ 124; HCO₃⁻ 25; H₂PO₄⁻ 1,2; Glucose 11,5 mmol/l) gespült, von anhängendem Gewebe befreit und an der Curvatura ventriculi minor aufgeschnitten. Anschließend erfolgte die Überführung in eine mit Krebs-Henseleit-Lösung gefüllte Wanne und die Begasung mit einem Gasgemisch aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid (Carbogen, Messer-Griesheim) bei +37° C.

Ventriculus und Duodenum wurden mit der Mucosa nach oben, flach auf eine am Boden der Wanne angebrachte

Korkplatte ausgespannt. Die Mucosa wurde bis auf die Submucosa stumpf abpräpariert.

Der Pylorusring markiert nun durch seine Prominenz den gastroduodenalen Übergang eindeutig.

Durch Auflegen einer Schablone wurden nach dem in Abb. 5 wiedergegebenen Schema mit einem Skalpell 2 cm proximal vom Pylorusring der distale antrale Muskelstreifen (A2), der Pylorusring (PR) und 4 cm distal davon der duodenale Muskelstreifen (D2) gewonnen.

Jeder ca. 0,1 cm dicke Muskelstreifen von der Größe 0,5 x 1,0 cm wurde zur späteren Befestigung in der Meßapparatur an beiden Enden mit Zwirnschlaufen fixiert.

2. Isometrische Kontraktionsmessung am isolierten Muskelstreifen

a) Prinzip

Der isolierte Muskelstreifen wurde derart befestigt, daß er bei einer Kontraktion ohne Längenänderung eine Spannung entwickelte."

Zur Spannungsanzeige wurde ein Dehnungsmeßstreifen benutzt.

Bei der Superfusionsmethode (Berieselungsmethode) wird der isolierte Muskelstreifen in einer feuchten und temperierten Kammer aufgehängt und über eine Rollenpumpe mit einer erwärmten und begasten Lösung kontinuierlich überspült.

Lösungen von Hormonen oder Pharmaka werden aus einem Applikationsgefäß mit der Überspülungsflüssigkeit an das Organ herangebracht.

b) Apparativer Aufbau

Wie Abb. 6 zeigt, besteht die Apparatur aus einem Organbad mit Wärmemantel und Ablauf, einem Organhalter, einem Dehnungsmeßstreifen (Forcer-Displacement Transducer FT 0 3c, Grass) und einem Feintrieb mit Mikrometerschraube. Die Spannungsänderungen des Dehnungsmeßstreifens werden verstärkt (Low-Level D. C. Pre-Amplifier, Modell 7 P1A, Grass) und auf einem Drei-Kanal-Schreiber (Brush-440) fortlaufend registriert.

Das Meß- und Registriersystem wird mit einem Gewicht geeicht und so eingestellt, daß Vollausschlag einer Kraft von 10 p entspricht.

c) Experimentelle Durchführung

Die Muskelstreifen wurden in einzelne, an einen auf $+37^{\circ}\text{C}$ eingestellten Umlaufthermostaten (Typ FS, Fa. Haake) angeschlossene, Organbäder gebracht. Das eine Ende des Streifens wurde mit dem Dehnungsmeßstreifen verbunden. Das andere Ende wurde an einem Haken befestigt, der durch einen Feintrieb gehoben oder gesenkt werden konnte.

Mit Hilfe einer Rollenpumpe (Fa. Eschweiler) wurden die Muskelstreifen mit Carbogen begaster Krebs-Henseleit-Lösung aus einem Vorratsbehälter superfundiert (6 ml/min). Die abtropfende Lösung wurde kaskadenförmig auf die beiden anderen Streifen abgeleitet und am Ende der Apparatur verworfen.

Die Muskelstreifen wurden so lange passiv gedehnt bis Spontanmotilität auftrat und die Nulllinie konstant blieb. Nach einer Äquilibrationszeit von 15 min erfolgt die Substanzapplikation aus einem über einen Dreivegehahn mit der Pumpe verbundenen, auf $+37^{\circ}\text{C}$ temperierten und mit Carbogen begasten Applikationsgefäß, das mit 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung gefüllt war. Mit einer Pipette wurden die einzelnen in 0,9 % NaCl-Lösung gelösten Substanzen der 10 ml Applikationsflüssigkeit zugesetzt, um entsprechende Konzentrationen zu erreichen. Die Wirkung einer Substanzdosis wurde über einen Zeitraum von 20 min mit einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm/min registriert.

C. Untersuchte Substanzen

Für die Untersuchung wurden folgende Hormone und Pharmaka benutzt:

Pentagastrin (Imperial Chemical Industries; ICI 50,123)
Sekretin und Cholezystokinin (CCK) (Karolinska Institut, Stockholm)
Caerulein (Farmitalia)
Glucagon; Glucagon Novo (Novo)
Adrenalin, Suprarenin^R (Hoechst)
Phenylephrin; 1-Phenylephrinhydrochlorid (C.H. Boehringer Sohn)
Isoprenalin; Isoprenalinsulfat (C. H. Boehringer Sohn)
Phentolamin; Regitin^R (Ciba-Geigy)
Toliprolol; Doberol^R (C. H. Boehringer Sohn)
Carbachol; Lentin^R (Merck)
Atropin; Atropinsulfat (C. H. Boehringer Sohn)
Histamin; Histamindihydrochlorid (Schuchardt)

D. Statistische Bearbeitung der Meßwerte

Die anfallenden Meßwerte der Potential- und Druckmessungen wurden biometrisch mit ihrem Stichprobenumfang (n), arithmetischem Mittelwert ($\bar{x}$) und der Standardabweichung (SD) beschrieben.

Die entsprechenden Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

III. E R G E B N I S S E

A. In vivo-Versuche

1. Lokalisationsuntersuchung

a) Oberflächenpotentialmessung

In Tabelle 1 sind die an wachen Hunden ohne und nach Gabe von Rompun^R bzw. 1-Polamivet^R gewonnenen Ergebnisse zusammengefaßt. 16 Einzelmessungen an 4 wachen Hunden ergaben, daß am gastroduodenalen Übergang auf einer Strecke von durchschnittlich 2 cm ein Potentialsprung von $-25,6 \pm 1,3$ ($\bar{x} \pm SD$) mV stattfindet (Abb. 7).

10 Minuten nach Gabe von 3 mg/kg KG Rompun^R intravenös betrug der Potentialsprung am gastroduodenalen Übergang bei 16 Einzelmessungen $-22,8 \pm 1,7$ ($\bar{x} \pm SD$) mV.

Nach Applikation von 1,25 mg/kg KG 1-Polamivet^R kam es nach 10 Minuten bei 16 Einzelmessungen an 4 Hunden am gastroduodenalen Übergang zu einem Potentialsprung von $-31,3 \pm 1,9$ ($\bar{x} \pm SD$) mV.

Nach keiner der beiden Substanzen kam es gegenüber den Kontrollen zu einer statistisch gesicherten Änderung der Potentialdifferenz.

b) Röntgenuntersuchung

Röntgenuntersuchungen zur Lokalisation des gastroduodenalen Übergangs am Hund ergaben, wie Abb. 8 zeigt, daß der schmale Bereich bei einem ermittelten Potentialabfall, der mehr als 50 % des Ausgangswertes beträgt, genau mit der Lage des vorher intraoperativ durch einen Silberclip markierten Pylorus übereinstimmte.

2. Punktmanometrie

a) Basalbedingungen

Das Ergebnis einer simultanen Druck- und Potentialmessung mit liegendem Meßkatheter im Antrum zeigt Abb. 9. Es wurde eine Spontanmotilität mit einer Frequenz von 5/min und einer Amplitude von 8 - 40 mmHg gemessen.

Das Motilitätsmuster des Pylorus zeigt Abb. 10. Bei einem Ruhedruck von 20 mmHg ist eine Spontanmotilität mit einer Frequenz von 6/min und einer Amplitude von 20 - 40 mmHg vorherrschend. Sie wird durch regelmäßige, kräftige Spontankontraktionen mit einer Frequenz von ca. 1/min unterbrochen. Diese Kontraktionen erreichen Drucke bis zu 160 mmHg.

In Abb. 11 ist die Spontanmotilität im Duodenum mit einer Frequenz von ca. 20/min und Amplituden von 6 - 30 mmHg wiedergegeben.

Ergänzend zu diesen Ergebnissen zeigt Abb. 12 gleichzeitig registrierte spontane Druckänderungen von

drei, jeweils 2 cm auseinanderliegenden Meßpunkten in Antrum, Pylorus und Duodenum. Die unter Basalbedingungen gewonnenen Ergebnisse konnten in 4 bis 6 Meßserien an 5 Hunden einheitlich reproduziert werden.

b) Die Wirkung gastrointestinaler Hormone

PENTAGASTRIN

Nach einer Einzelinjektion von 1 $\mu\text{g/kg}$ Pentagastrin intravenös kam es in 10 Versuchen an 5 Hunden während 2 - 3 min zu einer Verstärkung der phasischen Aktivität, d.h. Frequenzsteigerung in der gastroduodenalen Übergangszone. Der Basisdruck blieb konstant (Abb. 13).

SEKRETIN

Nach einer Einzelinjektion von 2 E/kg Sekretin intravenös kam es in 8 Versuchen während 8 min zu einer starken Hemmung der phasischen Aktivität des Pylorus. Der Basisdruck blieb konstant (Abb. 14).

GLUCAGON

Nach einer Einzelinjektion von 30 $\mu\text{g/kg}$ Glucagon intravenös kam es in 5 Versuchen zu einer frequenzsteigernden phasischen Aktivitätssteigerung, die 5 min anhält. Während der Hormongabe fiel der Basisdruck ab, um nach einer Minute wieder den Ausgangswert zu erreichen (Abb. 15).

CHOLEZYSTOKININ

Nach einer Einzelinjektion von 3 Ivy-E/kg CCK intravenös kam es in 4 Versuchen während 7 min zu einer starken phasischen Aktivitätssteigerung. Eine anfängliche Tonussteigerung war zu beobachten, die dann langsam abklang (Abb. 16).

CAERULEIN

Nach einer Einzelinjektion von 1 μ g/kg Caerulein intravenös kam es in 4 Versuchen während 6 min zu einer frequenten phasischen Aktivitätssteigerung. Der Basisdruck wurde kurzfristig gesteigert (Abb. 17).

c) Die Wirkung von Adrenergika

ADRENALIN

Nach einer Einzelinjektion von 10 μ g/kg Adrenalin intravenös kam es in 5 Versuchen anfänglich während 3 min zu einer starken Hemmung der phasischen Aktivität, die dann wieder in eine frequentere Spontanaktivität überging. Der Basisdruck blieb konstant (Abb. 18).

PHENYLEPHRIN

Nach einer Einzelinjektion von 30 μ g/kg Phenylephrin intravenös kam es in 6 Versuchen nach einer anfänglichen Hemmung der phasischen Aktivität zu einer Frequenzsteigerung. Der Basisdruck blieb konstant (Abb. 19).

d) Die Wirkung von Cholinergika und
Anticholinergika

CARBACHOL

Nach einer Einzelinjektion von 1 $\mu\text{g/kg}$ Carbachol intravenös kam es in 5 Versuchen zu einer starken phasischen Frequenzzunahme. Nach 1 min wurde eine Steigerung des Basisdruckes registriert, die ca. 2 - 3 min andauerte (Abb. 20).

ATROPIN

Nach einer Einzeldosis von 500 $\mu\text{g/kg}$ Atropin intravenös kam es in 5 Versuchen zu einer totalen Hemmung der phasischen Aktivität, während der Basisdruck nicht beeinflusst wurde (Abb. 21).

e) Die Wirkung von HISTAMIN

Nach einer Einzeldosis von 50 $\mu\text{g/kg}$ Histamin intravenös kam es in 4 Versuchen direkt nach der Applikation zu einer verstärkten phasischen Aktivität mit einem 20 bis 60 sec dauernden Anstieg des Basisdruckes. Anschließend folgte bei normalem Basisdruck eine starke Hemmung der phasischen Aktivität, die 3 min später wieder einsetzte (Abb. 22).

3. Durchzugmanometrie

a) Basalbedingungen

Das Ergebnis einer simultanen Druck- und Potentialmessung bei einem Katheterdurchzug mit konstanter Geschwindigkeit vom Magen in das Duodenum ist in Abb. 23 dargestellt. Bei einem Abfall des Oberflächenpotentials um mehr als 50 % vom Ausgangswert wurde von der auf gleicher Höhe liegenden Meßöffnung des Druckkanals stets eine Zone mit erhöhtem Druck registriert. Die Drucke liegen im Mittel von 60 Versuchen an 5 Hunden $11,5 \pm 4,7$ ($\bar{x} \pm SD$) mmHg höher als der Vergleichsdruck im Antrum.

Außer einer starken phasischen Spontanaktivität wurde in Richtung Duodenum eine Frequenzzunahme der basalen Rhythmen mit kontinuierlichem Übergang festgestellt.

In der gastroduodenalen Übergangszone war die Höhe der Kontraktionen am stärksten.

b) Die Wirkung gastrointestinaler Hormone

PENTAGASTRIN

In Abb. 24 sind Druckprofile vor und nach intravenöser Injektion von 1 μ g/kg Pentagastrin eines Hundes zusammengestellt. In 16 derartigen Versuchen zeigte das Druckprofil nach Pentagastrin bei gleichem Basisdruck eine verstärkte phasische Aktivität.

SEKRETIN

Die Wirkung von Sekretin auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone von Hunden wurde in 10 Versuchen mit einer Dosis von 2 E/kg intravenös untersucht. In allen Versuchen war die phasische Aktivität stets gehemmt, und es kam zu einer Basisdrucksenkung im gastroduodenalen Übergang (Abb. 25).

GLUCAGON

Der Einfluß von Glucagon auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone des Hundes wurde in 6 Versuchen mit einer Dosis von 30 μ g/kg intravenös untersucht.

Alle Versuche zeigten eine verstärkte phasische Aktivität und eine Druckerhöhung im gastroduodenalen Übergang (Abb. 26).

CHOLEZYSTOKININ

Der Einfluß von CCK auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone von Hunden wurde in 6 Versuchen mit einer Dosis von 3 Ivy-E/kg intravenös untersucht.

Eine Verstärkung der phasischen Aktivitäten und eine Drucksteigerung im gastroduodenalen Übergang wurde bei allen Versuchen beobachtet, wie sie Abb. 27 zeigt.

CAERULEIN

Die Wirkung von Caerulein auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone des Hundes wurde in 4 Versuchen mit einer Dosis von 1 μ g/kg intravenös untersucht.

In allen Versuchen folgte einer anfänglich gesteigerten phasischen Aktivität eine anhaltende tonische Druckerhöhung im gastroduodenalen Übergang, wie in Abb. 28 dargestellt.

c) Die Wirkung von Adrenergika

ADRENALIN

Die Wirkung von Adrenalin auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone des Hundes wurde in 6 Versuchen mit einer Dosis von 10 $\mu\text{g/kg}$ intravenös untersucht. In allen Versuchen kam es zu einer kurzen Druckerhöhung im gastroduodenalen Übergang, wie sie Abb. 29 zeigt.

PHENYLEPHRIN

Der Einfluß von Phenylephrin auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone von Hunden wurde in 6 Versuchen mit einer Dosis von 30 $\mu\text{g/kg}$ intravenös geprüft. Abb. 30 zeigt, daß kein deutlicher Effekt nachweisbar ist. Dies konnte in 2 Versuchen beobachtet werden.

In 3 Versuchen kam es zu einer schwachen Steigerung der phasischen Aktivität (Abb. 31).

In Abb. 32 ist eine deutliche phasische Aktivitätssteigerung festzustellen, wie sie einmal gesehen wurde. Eine Änderung des Basisdruckes in der gastroduodenalen Übergangszone war in keinem der Versuche zu registrieren.

d) Die Wirkung von Cholinergika
und Anticholinergika

CARBACHOL

Die Wirkung von Carbachol auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone von Hunden wurde in 5 Versuchen mit einer Dosis von 1 $\mu\text{g/kg}$ intravenös untersucht. Bei allen Versuchen kam es zu einer deutlichen Verstärkung der phasischen Aktivität und einer starken Tonussteigerung im gastroduodenalen Übergang (Abb. 33).

ATROPIN

Der Einfluß von Atropin auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone des vorher mit Carbachol stimulierten Hundes wurde in 5 Versuchen mit einer Dosis von 500 $\mu\text{g/kg}$ intravenös getestet. Es kam in allen Versuchen zu einer starken Hemmung der phasischen Aktivität bei Konstanz des Basisdruckes (Abb. 34).

f) Die Wirkung von HISTAMIN

Die Wirkung von Histamin auf den Druck in der gastroduodenalen Übergangszone des Hundes wurde in 5 Versuchen mit einer Dosis von 50 $\mu\text{g/kg}$ intravenös untersucht.

Nach Histamin kam es in allen Versuchen im gastroduodenalen Übergang zu einer verstärkten phasischen Aktivität und zu einem Anstieg des Basisdruckes (Abb. 35).

B. In vitro-Versuche

1. Makroskopische anatomische Untersuchungen

Eröffnung an der Curvatura ventriculi major

Wurde der Ventriculus an der Curvatura ventriculi major eröffnet, so ergab sich nach dem stumpfen Abpräparieren der Mucosa eine Anordnung der Muskulatur in der gastroduodenalen Übergangszone, wie sie Abb. 36 zeigt:

Die Muskelfasern sind an der Curvatura ventriculi minor auf einer kurzen Strecke gebündelt und laufen dann auseinander, indem sie den distalen Teil der Curvatura major umkreisen. Weil die proximalen und distalen Muskelfaserbündel dicker als die zentralen Teile sind, entsteht das Bild von zwei Kreisen, die sich an der Curvatura minor berühren und an der Curvatura major getrennt verlaufen.

Eröffnung an der Curvatura ventriculi minor

Wurde der Ventriculus an der Curvatura ventriculi minor eröffnet, so fand man nach dem stumpfen Abpräparieren der Mucosa eine Anordnung der Muskulatur in der gastroduodenalen Übergangszone, wie sie in Abb. 37 dargestellt ist. Der distale Ring, auch Pylorusring genannt, ist erhabener als das proximale Muskelband, das auch distales Antrum genannt wird. Die dazwischen liegenden Anteile erscheinen im Niveau flacher und werden als hypomuskuläres Segment bezeichnet.

Mucosa

Beim stumpfen Abpräparieren der Mucosa fiel auf, daß diese auf der Magenseite von der gastroduodenalen Verbindung auf ihrer Muskulatur frei verschieblich war und nur an der Ringmuskulatur des Pylorusringes bindegewebig fixiert war.

Auf der duodenalen Seite der gastroduodenalen Verbindung ist die Mucosa auf ihrer Unterlage angeheftet.

2. Isometrische Kontraktionsmessungen

a) Basalbedingungen

4 cm vom Pylorusring entfernt zeigte der antrale Muskelstreifen (A-1) ein frequentes (2/min) und in der Größe der phasischen Aktivität (1p) gleichbleibendes Motilitätsmuster.

2 cm vom Pylorusring entfernt zeigte der antrale Muskelstreifen (A-2) eine in Intensität (1,5 p) und Rhythmus (2/min) gleichbleibende phasische Aktivität.

1 cm von Pylorusring entfernt zeigte der antrale Muskelstreifen (A-3) eine in ihrer Intensität und in der zeitlichen Abfolge unregelmäßige phasische Aktivität.

Der Pylorusringmuskelstreifen (PR) selbst wies eine niedrige basale phasische Aktivität auf (2/min), die durch hohe phasische Aktivitäten überlagert wurde (0,3/min).

1 cm vom Pylorusring entfernt zeigte der duodenale Muskelstreifen (D-1) eine niederfrequente phasische Aktivität (0,5/min).

4 cm vom Pylorusring entfernt wies der duodenale Muskelstreifen (D-2) ein hochfrequentes (10/min) im Tonus schwankendes Motilitätsmuster auf (Abb. 38).

b) Die Wirkung gastrointestinaler Hormone

PENTAGASTRIN

Bei 20 Versuchen reagierte der Pylorusringmuskelstreifen auf 10^{-8} g/ml Pentagastrin zuerst mit einer Hemmung der phasischen Aktivität und dann mit einer verstärkten phasischen Aktivität (Abb. 39). Bei 10 Versuchen kam es während der Applikation zu einer kurzen Verstärkung der phasischen Aktivität, die dann von einer in Frequenz und Intensität ansteigenden phasischen Aktivität gefolgt wurde.

Der distale antrale Streifen antwortete bei allen Versuchen sofort mit einer ansteigenden phasischen Aktivitätssteigerung, die nach Erreichen eines Maximums langsam abklang. Die duodenale Spontanmotilität wurde in allen Versuchen gehemmt.

SEKRETIN

Bei 20 Versuchen führten Konzentrationen von 10^{-11} bis 10^{-8} g/ml während der Applikation zu einer phasischen Aktivitätssteigerung am Pylorusringmuskelstreifen (Abb. 40).

Dagegen wurden bei 20 Versuchen mit gleichen Dosierungen am Pylorusringmuskelstreifen sowohl phasische Aktivitätssteigerungen als auch keine Reaktio-

nen beobachtet, d. h. ein einheitliches Bild war nicht zu gewinnen.

Der distale antrale Streifen reagierte bei allen Versuchen während der Applikation von 10^{-11} bis 10^{-8} g/ml Sekretin mit einer Hemmung der phasischen Aktivität. Die duodenale Spontanaktivität wurde nach Substanzapplikation in allen Versuchen gehemmt.

CHOLEZYSTOKININ

10^{-8} und 10^{-7} g/ml CCK führten in 10 Versuchen am Pylorusringmuskelstreifen zu keiner einheitlichen Reaktion. Dagegen kam es bei allen Versuchen am distalen antralen Streifen zu einer Verstärkung der phasischen Aktivität. Der duodenale Streifen reagierte in allen Versuchen mit einer leichten Frequenzabnahme seiner Spontanmotilität (Abb. 41).

CAERULEIN

Pylorusringmuskelstreifen und distaler antraler Streifen zeigten bei 6 Versuchen nach 10^{-8} und 10^{-7} g/ml Caerulein eine verstärkte phasische Aktivität. Der Duodenalstreifen wurde bei allen Versuchen in seiner Aktivität gehemmt (Abb. 42).

c) Die Wirkung von Adrenergika und Adrenolytika

ADRENALIN

10^{-6} g/ml Adrenalin lösten bei 18 Versuchen am Pylorusringmuskelstreifen einen kurzen Tonusanstieg aus, dem eine verstärkte phasische Aktivität folgte. Der distale antrale Muskelstreifen wurde bei allen Versuchen in der phasischen Aktivität gehemmt. Der

Duodenalstreifen zeigte bei allen Versuchen eine massive Tonussteigerung mit nachfolgender Hemmung der phasischen Aktivität (Abb. 43).

PHENYLEPHRIN

Der Pylorusringmuskelstreifen zeigte bei 18 Versuchen nach 10^{-6} g/ml Phenylephrin eine leichte Steigerung der phasischen Aktivität. Bei 6 Versuchen war die Wirkung von Phenylephrin auf den Pylorusring unsicher zu beurteilen. Der distale antrale Muskelstreifen antwortete bei allen Versuchen nach der Applikation mit einer Verstärkung der phasischen Aktivität.

Der Duodenalstreifen reagierte bei allen Versuchen mit einer Tonussteigerung, der eine phasische Aktivität aufgesetzt ist. Nachfolgend kam es zu einer Hemmung der phasischen Aktivität (Abb. 44).

ISOPRENALIN

In 5 Versuchen wurde durch 10^{-6} g/ml Isoprenalin die phasische Aktivität vom Pylorusringmuskelstreifen und distalem antralen Muskelstreifen gehemmt. Der Duodenalstreifen erfuhr in allen Versuchen eine leichte Tonussteigerung mit nachfolgender Hemmung der phasischen Aktivität (Abb. 45).

PHENTOLAMIN

10^{-4} g/ml Phentolamin bewirkten in 3 Versuchen eine Hemmung der phasischen Aktivität des Pylorusringmuskelstreifens. Der distale antrale Streifen zeigte eine durch große Pausen getrennte phasische Aktivitätssteigerung. Der Duodenalstreifen wurde nicht beeinflusst (Abb. 46).

TOLIPROLOL

Pylorusringmuskelstreifen, distaler antraler Streifen und Duodenalstreifen zeigten bei 3 Versuchen keine Wirkung auf 10^{-4} g/ml Toliprolol (Abb. 47).

ADRENALIN und PHENTOLAMIN

Die gleichzeitige Applikation von 10^{-6} g/ml Adrenalin und 10^{-4} g/ml Phentolamin führte bei 3 Versuchen am Pylorusringmuskelstreifen zu einer starken Hemmung der phasischen Aktivität.

Der distale antrale Streifen wurde nicht beeinflusst. Im Duodenalstreifen kam es zu einer Tonussteigerung mit nachfolgender Hemmung der phasischen Aktivität (Abb. 48).

d) Die Wirkung von Cholinergika und Anticholinergika

CARBACHOL

In 12 Versuchen bewirkten 10^{-7} g/ml Carbachol eine Tonussteigerung mit aufgelagerter, verstärkter phasischer Aktivität am Pylorusringmuskelstreifen. Der distale antrale Streifen zeigte in allen Versuchen eine Verstärkung der phasischen Aktivität. Mit einer Tonussteigerung und gleichzeitiger Hemmung der phasischen Aktivität reagierte der Duodenalstreifen in allen Versuchen (Abb. 49).

ATROPIN

Bei 12 Versuchen kam es nach 10^{-7} g/ml Atropin am Pylorusringmuskelstreifen zu einer Hemmung der phasischen Aktivität. Die phasische Aktivität des di-

stalen antralen Streifens wurde kurz gehemmt. Der Duodenalstreifen reagierte mit einer Hemmung der phasischen Aktivität (Abb. 50).

f) Die Wirkung von HISTAMIN

10^{-6} g/ml Histamin führten in 12 Versuchen am Pylorusringmuskelstreifen zu einer leichten Tonisierung mit aufgesetzter phasischer Aktivität. Der distale antrale Streifen zeigte in allen Versuchen eine Verstärkung der phasischen Aktivität. Mit einer Tonussteigerung und nachfolgender Hemmung der phasischen Aktivität reagierte der Duodenalstreifen in allen Versuchen (Abb. 51).

IV. D I S K U S S I O N

1. Diskussion der Methodik

Die gewählte Tierversuchsanordnung, Magen- und Duodenumfistelhunde, entsprach prinzipiell der von ISENBERG und CSENDES (1972).

In den vorliegenden Lokalisationsuntersuchungen des gastroduodenalen Übergangs wurde die von ANDERSSON und GROSSMAN (1965) beschriebene Methode zur Bestimmung der transmuralen elektrischen Potentialdifferenz von uns gering modifiziert und mit gutem Erfolg angewendet. Die Genauigkeit dieser Lokalisation konnte durch Röntgenaufnahmen belegt und gesichert werden.

Als Drucküberträger dienten kontinuierlich, volumenkonstant perfundierte Katheter (ISENBERG and CSENDES, 1972; FISHER and COHEN, 1973; MEHTA et al., 1974), da sonst keine exakte Druckübertragung stattfindet (POPE, 1967; WALDECK, 1969 + 1972). Das Aufsuchen der Stelle maximalen Druckes in der gastroduodenalen Übergangszone des Hundes gelang mit Hilfe der Punktmanometrie und simultaner Potentialdifferenzmessung. Eine Fixierung dieser Stelle war aber durch die hier herrschende Spontanmotilität nicht einwandfrei möglich.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist auch das bisher übliche, stufenweise Durchziehen des Katheters nicht als optimal zu bezeichnen, wenn man den maximalen Druck einwandfrei erfassen will (ISENBERG and CSENDES, 1972; FISHER and COHEN, 1973; FISHER et al., 1973).

Die bereits in früheren Modell- und Tierversuchen am unteren Oesophagussphinkter bewährte kontinuierliche Durchzugmanometrie (WALDECK, 1969 + 1972; WALDECK et al., 1973) erwies sich auch in unseren Versuchen als geeignete Methode zur Aufnahme eines kontinuierlichen Druckprofils der gastroduodenalen Übergangszone.

Durch die versetzte Anordnung von zwei Meßkathetern sollte der Nachweis einer stationären Hochdruckzone geführt werden. Weiter ist hervorzuheben, daß der Katheter nach einmaliger Einführung in der gastroduodenalen Übergangszone verweilte und nur über eine kurze Meßstrecke bewegt wurde, so daß mechanische Alterationen im Bereich des gastroduodenalen Übergangs so gering wie möglich blieben.

Für die vorliegenden in vitro-Versuche wurden die isolierten Muskelstreifen aus verschiedenen Regionen der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund gewonnen.

Zur weiteren Testung der pharmakologischen Reaktionsfähigkeit auf Hormone und Pharmaka wurde von uns nicht die gebräuchliche Badmethode (LIPSHUTZ and COHEN, 1972; FISHER et al., 1973; ANURAS et al., 1974), sondern eine kontinuierliche Superfusionsmethode (COHEN and GREEN, 1973) angewendet.

Hierbei gelang es, gastrointestinale Hormone und Pharmaka unter vergleichbaren Bedingungen an mehreren isolierten Muskelstreifen gleichzeitig zu untersuchen.

2. Diskussion der Ergebnisse

Die Übergangszone zwischen Magen und Duodenum wird zu-
meist als Pylorussphinkter bezeichnet.

In dieser Arbeit wird versucht, die Frage zu beantwor-
ten, ob am gastroduodenalen Übergang des Hundes ein di-
gestiver Sphinkter nachweisbar ist.

Wir verstehen unter einem digestiven Sphinkter ein Ver-
schlußsystem, das zwei funktionell unterschiedliche Räu-
me ventilartig voneinander trennt und unter physiologi-
schen Bedingungen einen gerichteten Transport zuläßt.

Die Trennung erfolgt dabei durch eine Zone hohen Drucks,
die physiologischen Regulationsmechanismen unterliegt.
Der gerichtete Transport wird durch einen entsprechen-
den Druckabfall ermöglicht.

Durch kontinuierliche Durchzugmanometrie konnten wir am
gastroduodenalen Übergang von wachen Hunden eine schma-
le Zone mit maximalem Druck von $11,5 \pm 4,7$ mmHg feststel-
len. Ebenfalls von einer Hochdruckzone am gastroduodena-
len Übergang des Hundes berichten ISENBERG and CSENDES
(1972), deren Größe mit der Durchzugrichtung variiert.

Wird der Katheter vom Magen in das Duodenum bewegt, be-
trägt der Druckanstieg $14,8 \pm 1,0$ cm H₂O und umgekehrt
 $8,9 \pm 0,9$ cm H₂O.

Nach FISHER and COHEN (1973) besteht in der gastroduode-
nalen Übergangszone auch beim Menschen eine Hochdruckzo-
ne von $5,3 \pm 0,5$ mmHg, wenn der Katheter vom Duodenum in
den Magen gezogen wird.

Zusätzlich von ihnen gemachte Beobachtungen, daß der Py-
lorusdruck während einer Antrumkontraktion abnimmt und

daß einer Antrumkontraktion Pylorus- und Duodenumkontraktion nachfolgen, konnten auch wir in einigen Versuchen, speziell mit Hilfe der Punktmanometrie, bestätigen.

In Ergänzung zu den Ergebnissen der Punktmanometrie ergibt eine Analyse der durch kontinuierliche Durchzugmanometrie gewonnenen Druckprofile eine beträchtliche phasische Spontanaktivität im Bereich der gastroduodenalen Übergangszone. Weiterhin weisen die basalen Rhythmen eine Frequenzzunahme vom Antrum in Richtung Duodenum auf. Die Höhe der Kontraktionen ist in der gastroduodenalen Übergangszone am größten.

Diese Ergebnisse zeigen, daß keine wie beim unteren Ösophagussphinkter (UOS) vorliegende Hochdruckzone besteht, sondern die am Pylorus nachweisbare Zone erhöhten Drucks durch phasische Aktivitäten weitgehend überlagert ist. Es ist ein deutlicher Frequenzgradient von proximal 6/min nach distal 20/min vorhanden, dessen Funktion im gerichteten Transport zu vermuten ist.

Durch in vitro-Versuche mit isolierten Muskelstreifen gelang es uns, den gastroduodenalen Übergang weiter von Antrum und Duodenum zu differenzieren. Der Streifen aus dem gastroduodenalen Übergang (PR) des Hundes zeigte im Vergleich mit den anderen Streifen einen viel höheren Dehnungswiderstand.

ANURAS et al. (1974) kamen nach Versuchen mit isolierten Streifen vom Opossum zum gleichen Ergebnis und führten zusätzliche elektrische Stimulationsversuche durch. Streifen aus der gastroduodenalen Übergangszone reagieren auf einen elektrischen Reiz mit einer Erschlaffung, was als spezifisch für einen Sphinkter angesehen wird. Demgegenüber kontrahieren sich alle anderen Streifen oder zeigen keine Reaktion. Dabei ergaben sich allerdings speziesabhängige Unterschiede (ANURAS et al., 1974).

Eine Erschlaffung der in Frage kommenden Streifen wurde vor allem beim Opossum sowie bei der Katze und beim Menschen, aber nur bei 2 von 8 Hunden gefunden. Diese Relaxation kann nur durch Tetrodotoxin aufgehoben werden und wird weder durch Antagonisten des adrenergen und cholinergen Systems, noch durch gastrointestinale Hormone beeinflusst. Demnach besitzt also die Muskulatur des gastroduodenalen Übergangs eine eigene Innervation (BURNSTOCK, 1973; ABRAHAMSON, 1973).

Die Wirkungen gastrointestinaler Hormone auf das Druckprofil im gastroduodenalen Übergang am intakten Hund und an isolierten Muskelstreifen ergaben im wesentlichen:

Einzelinjektionen von 1 $\mu\text{g/kg}$ Pentagastrin führten in unseren Versuchen zu keiner Basisdruckänderung im Bereich des gastroduodenalen Übergangs. Auch eine Dauerinfusion von Gastrin I in Dosen von 1 $\mu\text{g/kg/h}$ und 2 $\mu\text{g/kg/h}$ ergab nach FISHER et al. (1973) beim Menschen keine signifikanten Basisdruckänderungen. Weiterhin zeigte diese Arbeitsgruppe, daß es durch Ansäuern des Duodenums und gleichzeitiger Dauerinfusion von Gastrin I zu einer deutlichen Druckerniedrigung im gastroduodenalen Übergang kam. Gastrin I antagonisiert also die Effekte von endogen freigesetztem Sekretin und Cholezystokinin. Eine Verhütung des duodeno-gastralen Refluxes über diesen hormonellen Mechanismus wird diskutiert. LIPSHUTZ and COHEN (1972) bestätigen dieses Ergebnis an isolierten Streifen vom Pylorusring und vom distalen Antrum des Opossums. Hinsichtlich der gegenseitigen Beeinflussung von Gastrin und Sekretin fanden diese Autoren eine deutliche Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve von Sekretin durch Gastrin. Die zuvor getestete maximale Reaktion auf Sekretin konnte in Gegenwart von Gastrin nicht erreicht

werden. Dieser Befund wird im Sinne einer nichtkompetitiven Hemmung interpretiert. Über identische Ergebnisse der Gastrinwirkung berichten FISHER et al. (1973) nach entsprechenden in vitro-Versuchen am Opossum. Zusätzlich fanden sie, daß in Gegenwart von Gastrin die Dosiswirkungskurve für CCK zu höheren Dosen verschoben wird. Die maximale Antwort auf CCK wird erst bei höheren Dosen erreicht. Dieses Resultat wird als kompetitive Hemmung gedeutet. Die intravenöse Gabe von 2 E/kg Sekretin führte in unseren Versuchen am Hund zu einer Basisdrucksenkung und einer starken Hemmung der phasischen Aktivität. Demgegenüber fanden FISHER et al. (1973) am Menschen eine signifikante Basisdrucksteigerung von $10,3 \pm 1,6$ mmHg nach Dauerinfusion von 1 E/kg/h Sekretin. Eine Kombination von 1 E/kg/h Sekretin und 2 Ivy-E/kg/h CCK ergab sogar eine maximale Drucksteigerung von $12,5 \pm 3,7$ mmHg. Hiermit stehen unsere Versuche mit Einzelinjektionen am Hund zu jenen mit Dauerinfusionen am Menschen in einem gewissen Widerspruch. Möglicherweise haben wir eine Dosierung gewählt, die nicht mehr im physiologischen Bereich liegt, denn hohe Dosen von Sekretin induzieren eine vorübergehende Öffnung des gastroduodenalen Übergangs (HALTER et al., 1973). Eine Verunreinigung des von uns benutzten Sekretins ist nicht auszuschließen. Im Gegensatz zu den in vivo-Ergebnissen ergab sich bei den in vitro-Versuchen am isolierten Muskelstreifen vom Hund eine deutliche Stimulation durch Sekretin. Hier besteht eine Übereinstimmung mit den in vitro-Untersuchungen von LIPSHUTZ and COHEN (1972) und FISHER et al. (1973) am Opossum.

Die bekannte chemische Ähnlichkeit von Glukagon und Sekretin war ein Grund, die Wirkung von Glukagon auf den gastroduodenalen Übergang zu untersuchen. 30 µg/kg führten am Hund nach einer Einzelinjektion zu einer phasischen Aktivitätssteigerung und einer Erhöhung des Basisdruckes.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch mit der Wirkung von Sekretin auf das Druckprofil der gastroduodenalen Übergangszone.

Trotz der teilweise übereinstimmenden Aminosäuresequenz von CCK und Gastrin differieren beide Hormone in ihren Wirkungen auf den gastroduodenalen Übergang des Hundes. Intravenöse Einzelinjektionen von 3 Ivy-E/kg CCK führten in unseren Versuchen zu einer Basisdrucksteigerung. Zum gleichen Resultat kamen ISENBERG and CSENDES (1973) mit dem einen Unterschied, daß hier eine Dauerinfusion des C-Oktapeptids von CCK in Dosen von 0,5 und 1,0 $\mu\text{g/kg/h}$ dem Hund infundiert wurde.

Auch FISHER et al. (1973) fanden am Menschen einen Basisdruckanstieg von $10,4 \pm 1,9$ mmHg nach einer Dauerinfusion von 2 Ivy-E/kg/h CCK.

In unseren in vitro-Versuchen am isolierten Muskelstreifen vom Hund konnten wir prinzipiell auch ähnliche Befunde erheben. Dies ist in Übereinstimmung mit in vitro-Versuchen am Opossum (FISHER et al., 1973).

Das von uns benutzte CCK ist möglicherweise noch verunreinigt, so daß ein Effekt störender Begleitproteine nicht ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund wurde von uns die Wirkung von intravenösen Einzelinjektionen von 1 $\mu\text{g/kg}$ Caerulein geprüft. Es kam dabei zu einer langanhaltenden tonischen Basisdruckerhöhung am gastroduodenalen Übergang des Hundes.

Dieser spasmogene Effekt wurde auch von BERTACCINI et al. (1973) an der Ratte, von MANTOVANI und BERTACCINI (1971) am Hund und von ORLANDINI et al. (1972) am Menschen beobachtet. Die Wirkung von Caerulein wurde durch Vorbehandlung der Ratte mit Atropin und Eserin nicht beeinflußt, was für eine nicht-cholinerge Übertragung der Caeruleinwirkung am gastroduodenalen Übergang spricht (BERTACCINI et al., 1973).

Während Adrenalin eine deutliche Drucksteigerung auf den gastroduodenalen Übergang des Hundes ausübt, konnten wir für Phenylephrin keinen überzeugenden Effekt nachweisen. In in vitro-Versuchen am isolierten Muskelstreifen vom Pylorus konnten wir dagegen einen sicheren Befund registrieren. Die vorhandene Reaktion auf α -Adrenergika ist wichtig hinsichtlich der von DANIEL (1965, 1966a) aufgestellten Regel, daß speziell α -Adrenergika an Sphinkteren eine Kontraktion bewirken.

Zusätzlich durchgeführte in vitro-Studien mit β -Adrenergika und β -Adrenolytika, die allein oder in Kombination gegeben wurden, hatten nur orientierenden Charakter und bedürfen einer weiteren Abklärung.

Weiter ist zu erwähnen, daß es nach intravenöser Applikation von Carbachol und Histamin zu einer tonischen Basisdrucksteigerung am gastroduodenalen Übergang kommt.

Eine intravenöse Gabe von Atropin am Carbachol-stimulierten Hund bewirkt keine Basisdruckänderung. Vielmehr ist eine starke Hemmung der phasischen Aktivitäten vorherrschend.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß folgende Ergebnisse für einen Sphinktermechanismus am Pylorus sprechen:

1. Eine Hochdruckzone ist nachweisbar.
2. Die Hochdruckzone ist reaktiv.
3. Eine Reaktion auf α -Adrenergika ist vorhanden.
4. Das Spontanmotilitätsmuster differiert von der Umgebung.
5. Sphinktercharakteristisch ist der höhere Dehnungswiderstand des isolierten Pylorusmuskelstreifens und
6. eine in der Literatur beschriebene Relaxierung nach elektrischer Feldstimulation (ANURAS et al., 1974).

Demgegenüber verneinen folgende Ergebnisse einen Sphinktermechanismus am Pylorus:

1. Die Hochdruckzone ist von niedrigem Druck.
2. Die Hochdruckzone reagiert nicht oder nur in geringem Ausmaß tonisch. Überwiegend ist eine phasische Reaktion mit beachtlicher Höhe der Amplitude (160 - 200 mmHg).
3. α -Adrenergika bewirken eine Steigerung der phasischen Aktivität.
4. Die unterschiedliche Spontanmotilität des Pylorus spricht eher für eine Sonderstellung in dieser Region, aber nicht für einen Sphinkter.
5. Der höhere Dehnungswiderstand beruht vielleicht auf einem größeren Anteil von elastischen Fasern in diesem Gebiet.

Möglicherweise hat der Pylorus eine Sonderstellung und man muß ihn als Teil einer funktionellen Einheit von Antrum und Duodenum in der Regulation der Magenentleerung sehen. Um weitere Aussagen über die Funktion des Pylorus bei der Magenentleerung machen zu können, bedarf es noch intensiver Magenentleerungsstudien mit Testmahlzeiten verschiedener Konsistenz, eventuell auch in Kombination mit Motilitätsuntersuchungen mittels Ballon oder Dehnungsmeßstreifen und myoelektrischen Aktivitätsableitungen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An wachen Hunden mit Magen- und Duodenumfistel wurde versucht, die Frage zu beantworten, ob der Pylorus ein digestiver Sphinkter ist.

Durch Kombination von Oberflächenpotentialmessungen und Röntgenkontrolle ließ sich der gastroduodenale Übergang gut lokalisieren.

Die Druckmessungen in der gastroduodenalen Übergangszone wurden mit volumenkonstant perfundierten open-side Kathetern durchgeführt. Hierbei kam die Punktmanometrie und die kontinuierliche Durchzugmanometrie zur Anwendung.

Außerdem wurden die Wirkungen von gastrointestinalen Hormonen, Adrenergika, Cholinergika und Anticholinergika sowie Histamin studiert.

Durch in vitro-Versuche an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund wurde geprüft, ob eine Korrelation zu den in vivo-Ergebnissen besteht.

Folgende Befunde konnten erhoben werden:

1. Oberflächenpotentialmessungen ergaben, daß am gastroduodenalen Übergang eine Potentialdifferenz von $-25,6 \pm 1,3$ ($\bar{x} \pm SD$) mV besteht.
2. Die Röntgenkontrolle zeigte, daß ein Potentialabfall größer als 50 %, bezogen auf den Ausgangswert, mit der anatomischen Lage des gastroduodenalen Übergangs übereinstimmt.

3. Im gastroduodenalen Übergang bestand eine Zone mit gegenüber angrenzendem Antrum bzw. Duodenum nur gering erhöhtem Druck von $11,5 \pm 4,7$ ($\bar{x} \pm SD$) mmHg. Messungen mit in der Hochdruckzone liegendem Katheter zeigten, daß die Zone erhöhten Druckes starke phasische Spontanaktivitäten aufwies.
4. Intravenöse Einzelinjektionen von Cholezystokinin, Caerulein, Glucagon, Adrenalin und Carbachol führten zu einer deutlichen Drucksteigerung und Verstärkung der phasischen Aktivität in der gastroduodenalen Übergangszone.
5. Intravenöse Einzelinjektionen von Pentagastrin und Phenylephrin bewirkten keine Drucksteigerung, sondern nur eine Verstärkung der phasischen Aktivität in der gastroduodenalen Übergangszone.
6. Intravenöse Einzelinjektionen von Sekretin führten zu einer Drucksenkung und Hemmung der phasischen Aktivität in der gastroduodenalen Übergangszone.
7. Intravenöse Einzelinjektionen von Atropin beeinflussten den Druck nicht, bewirkten aber eine starke Hemmung der phasischen Aktivität in der gastroduodenalen Übergangszone.
8. Ein Vergleich der in vitro-Versuchsergebnisse mit isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund zeigte eine im wesentlichen gute Übereinstimmung mit den in vivo-Resultaten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, die sowohl für als auch gegen einen Sphinktermechanismus am Pylorus des Hundes sprechen, muß auf eine mögliche Sonderstellung des Pylorus in der funktionellen Einheit von Antrum und Duodenum hingewiesen werden.

Potential (-mV)

Hund		wach	Rompun ^R	1-Polamivet ^R
1	$\bar{x}$	20,25	14,75	18,25
	SD	0,84	1,31	0,24
	n	4	4	4
2	$\bar{x}$	21,75	18,25	37,50
	SD	1,48	0,24	0,28
	n	4	4	4
3	$\bar{x}$	28,25	29,00	34,75
	SD	1,17	1,07	0,46
	n	4	4	4
4	$\bar{x}$	32,25	29,50	34,10
	SD	1,54	0,50	0,40
	n	4	4	4

Tabelle 1: Messung der Oberflächenpotentialdifferenz
am gastroduodenalen Übergang des wachen
und narkotisierten Hundes.

VI. TABELLE und ABBILDUNGEN

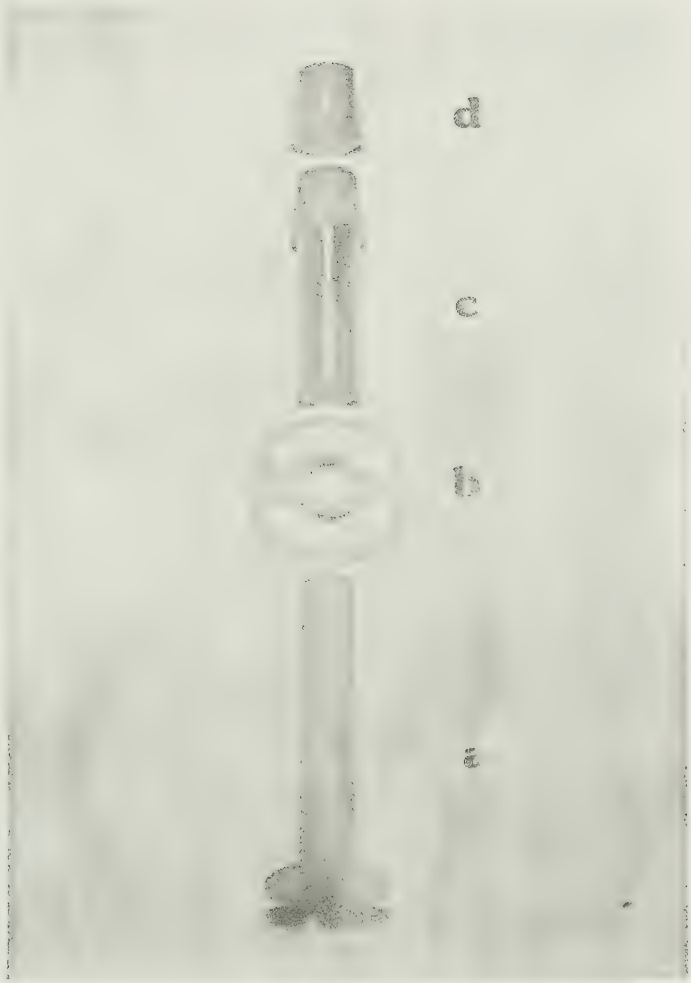


Abb. 1: Komplettes Magenfistelrohr, bestehend aus
(a) Kunststoffkanüle, (b) Kunststoffplatte,
(c) Stahlzylinder und (d) Stahlschraubkappe.



Abb. 2: Komplettes Duodenumfistelrohr, bestehend aus
(a) Kunststoffkanüle, (b) Kunststoffplatte,
(c) Stahlzylinder und (d) Stahlschraubkappe.

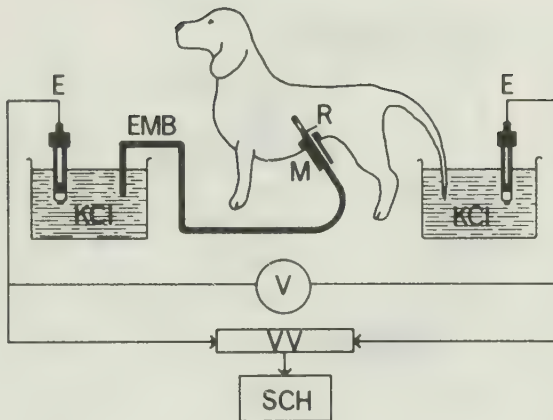


Abb. 3: Versuchsanordnung zur Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone am wachen Hund.
(E) Elektrode, (EMB) Elektrolytmeßbrücke, (KCl) Kaliumchloridlösung, (M) Magenfistel, (R) Röntgenmarke, (SCH) Schreiber, (V) Voltmeter und (VV) Vorverstärker.

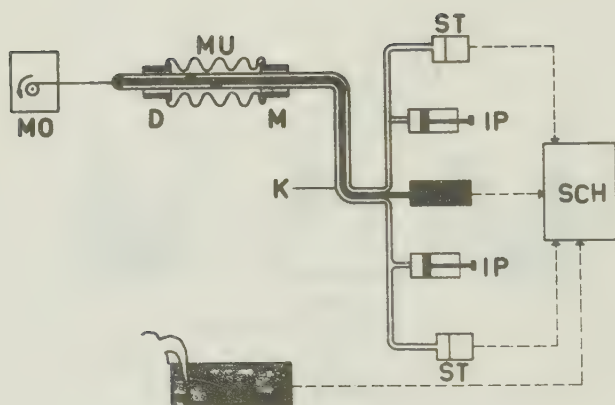


Abb. 4: Halbschematische Darstellung der Versuchsanordnung zur simultanen Messung von Druck und Oberflächenpotential in der gastroduodenalen Übergangszone am wachen Hund. (D), Duodenumfistel, (IP) Infusionspumpe, (K) Katheter, (M) Magenfistel, (MO) Motor, (MU) Mucosa, (SCH) Schreiber, (ST) Stathamelement, (MPD) Mucosapotential, (SHR) Scarifizierte Haut als Referenz.

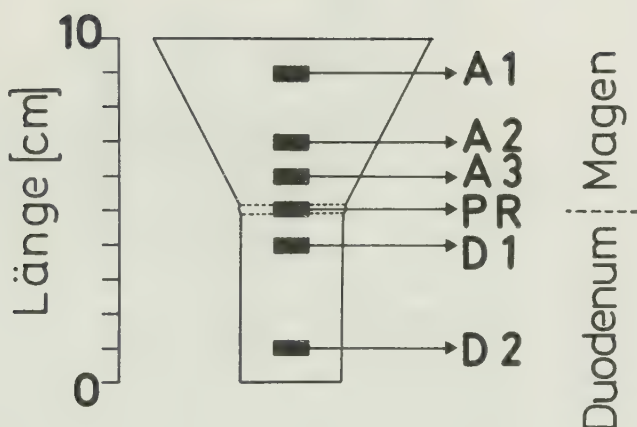


Abb. 5: Schema zur Lokalisation der isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund.

(A1) Antraler Muskelstreifen, 4 cm vom Pylorusring entfernt.

(A2) Antraler Muskelstreifen, 2 cm vom Pylorusring entfernt.

(A3) Antraler Muskelstreifen, 1 cm vom Pylorusring entfernt.

(PR) Pylorusringmuskelstreifen

(D1) Duodenaler Muskelstreifen, 1 cm vom Pylorusring entfernt.

(D2) Duodenaler Muskelstreifen, 4 cm vom Pylorusring entfernt.

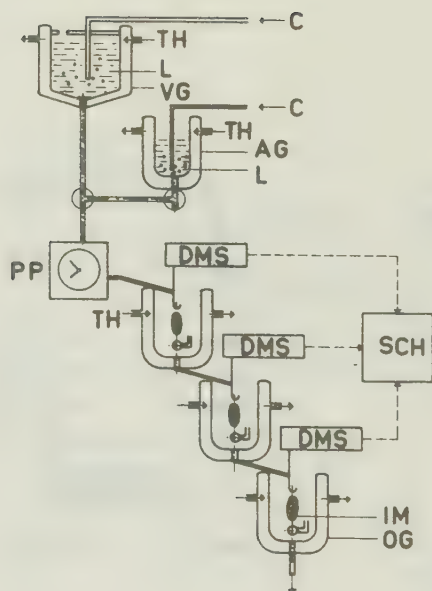


Abb. 6: Halbschematische Darstellung der Versuchsanordnung zur isometrischen Kontraktionsmessung von isolierten Muskelstreifen.
 (AG) Applikationsgefäß, (C) Carbogen,
 (DMS) Dehnungsmeßstreifen, (IM) Isolierter Muskelstreifen, (L) Lösung, (PP) Peristaltikpumpe, (OG) Organbad, (SCH) Schreiber, (TH) Thermostat und (VG) Vorratsgefäß.

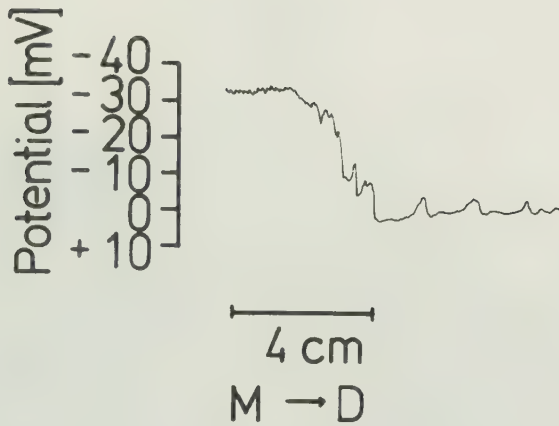


Abb. 7: Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone am wachen Hund. Durchzugsrichtung der Elektrolytmeßbrücke vom Magen (M) in das Duodenum (D).

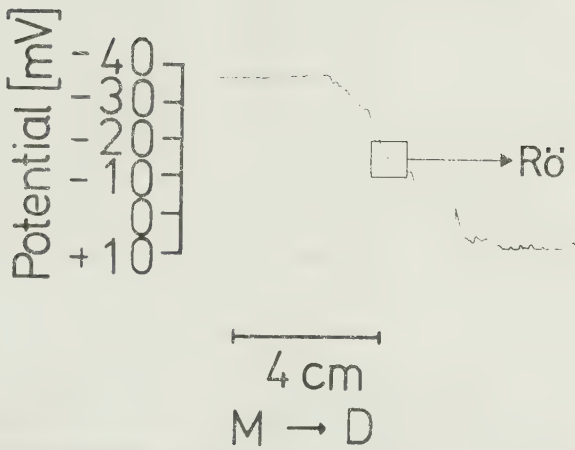


Abb. 8: Gleichzeitige Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone am Hund und Röntgenaufnahme bei einem Potentialabfall größer als 50 % des Ausgangswertes. Die im bezeichneten Moment des Potentialabfalls durchgeführte Röntgenaufnahme (Rö) zeigt, daß die Katheteröffnung (m) exakt in dem mit einem Silberclip markierten Pylorus (c) liegt. (r) Röntgenmarke des Katheters.

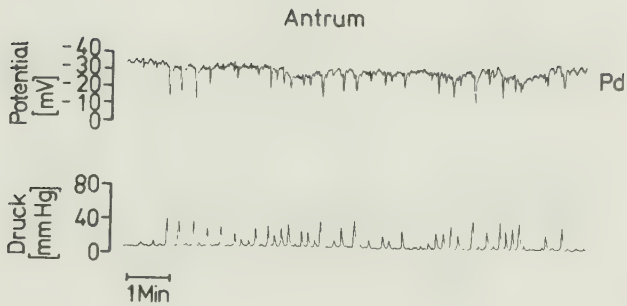


Abb. 9: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Antrum eines wachen Hundes.
(Pd) Potential

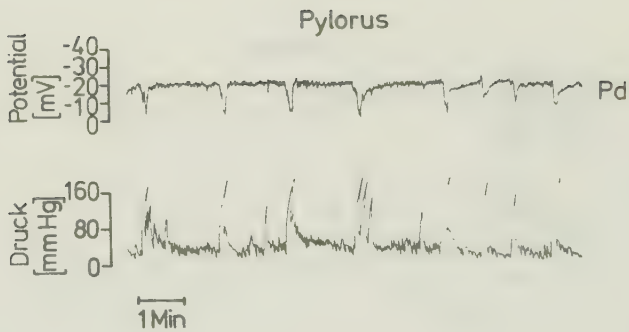


Abb. 10: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes.
(Pd) Potential

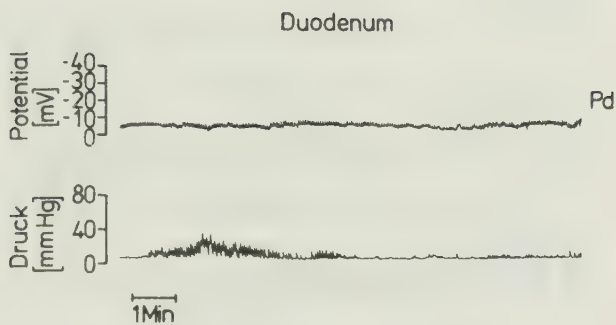


Abb. 11: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Duodenum eines wachen Hundes.
(Pd) Potential

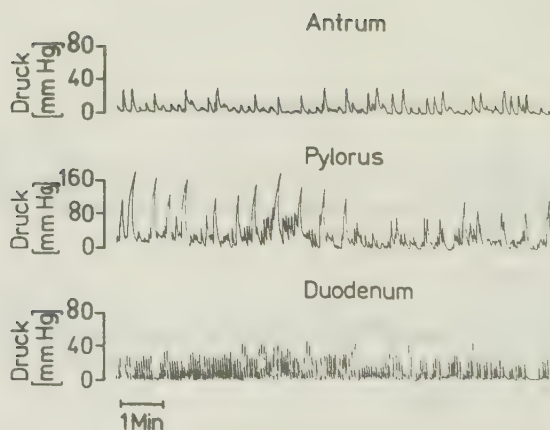


Abb. 12: Punktmanometrie von drei, jeweils 2 cm auseinanderliegenden Druckmeßpunkten in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes.

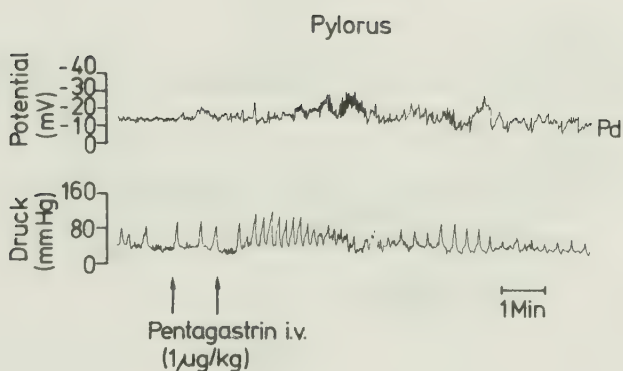


Abb. 13: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes
vor, während und nach einer Einzelinjek-
tion von 1 μ g/kg Pentagastrin i. v.
(Pd) Potential

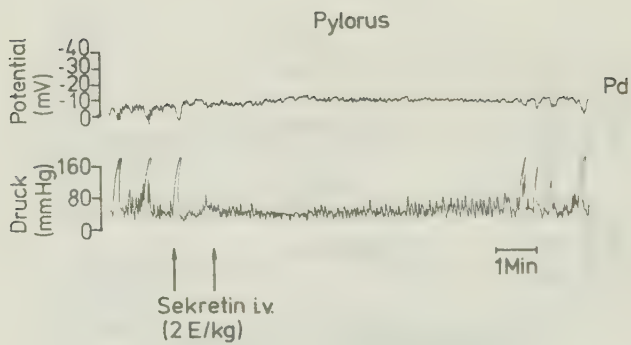


Abb. 14: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes
vor, während und nach einer Einzelinjek-
tion von 2 E/kg Sekretin i. v.
(Pd) Potential

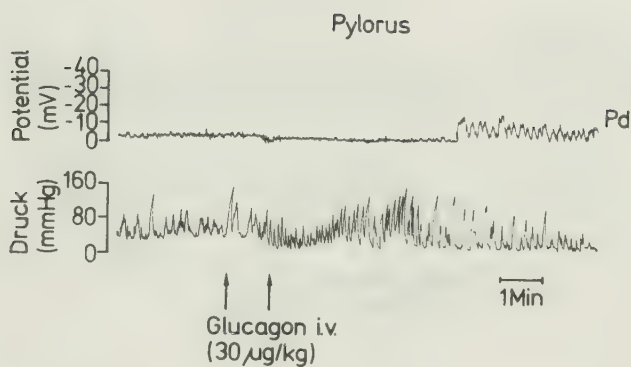


Abb. 15: Punktmanometrie und Oberflächenpotentialmessung im Pylorus eines wachen Hundes vor, während und nach einer Einzelinjektion von 30 µg/kg Glucagon i. v. (Pd) Potential

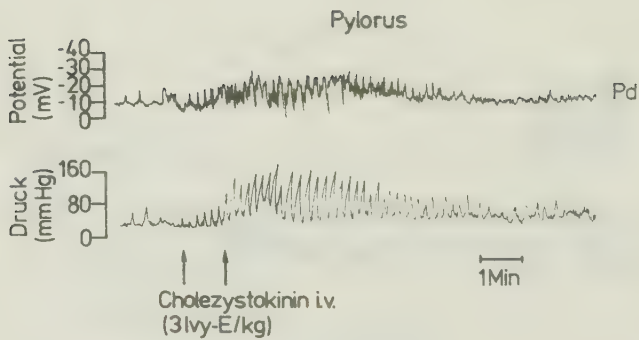


Abb. 16: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes
vor, während und nach einer Einzelinjek-
tion von 3 Ivy-E/kg Cholezystokinin i.v.
(Pd) Potential

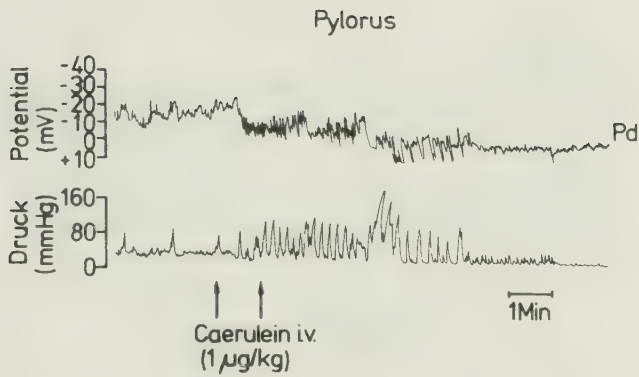


Abb. 17: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes
vor, während und nach einer Einzelinjek-
tion von 1 μ g/kg Caerulein i.v.
(Pd) Potential

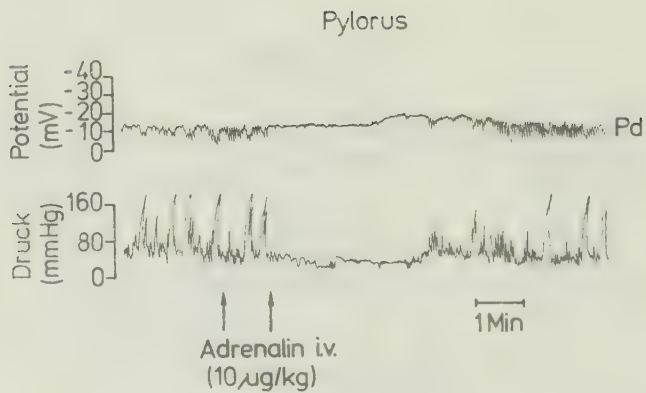


Abb. 18: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes
vor, während und nach einer Einzelinjek-
tion von 10 μ g/kg Adrenalin i.v.
(Pd) Potential

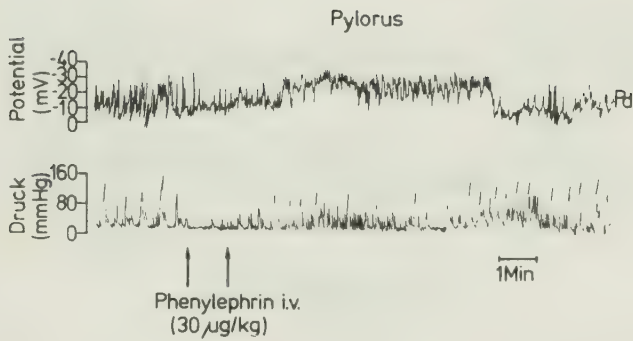


Abb. 19: Punktmanometrie und Oberflächenpotentialmessung im Pylorus eines wachen Hundes, vor, während und nach einer Einzelinjektion von 30 μ g/kg Phenylephrin i.v.
(Pd) Potential

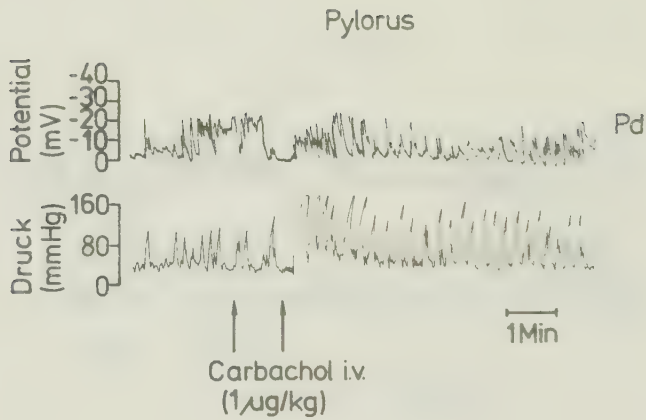


Abb. 20: Punktmanometrie und Oberflächenpotentialmessung im Pylorus eines wachen Hundes vor, während und nach einer Einzelinjektion von 1 μ g/kg Carbachol i.v.
(Pd) Potential

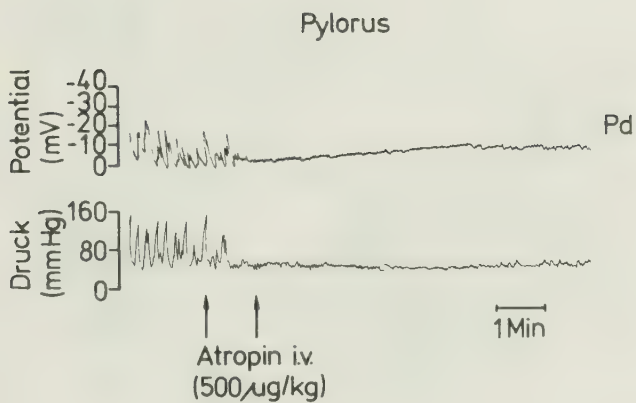


Abb. 21: Punktmanometrie und Oberflächenpotential-
messung im Pylorus eines wachen Hundes
vor, während und nach einer Einzelinjek-
tion von 500 µg/kg Atropin i. v.
(Pd) Potential

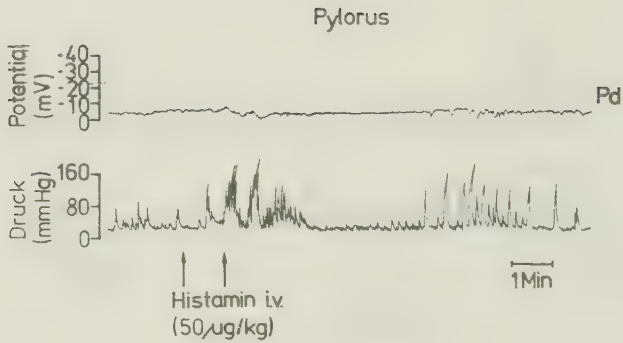


Abb. 22: Punktmanometrie und Oberflächenpotentialmessung im Pylorus eines wachen Hundes vor, während und nach einer Einzelinjektion von 50 µg/kg Histamin i.v.
(Pd) Potential

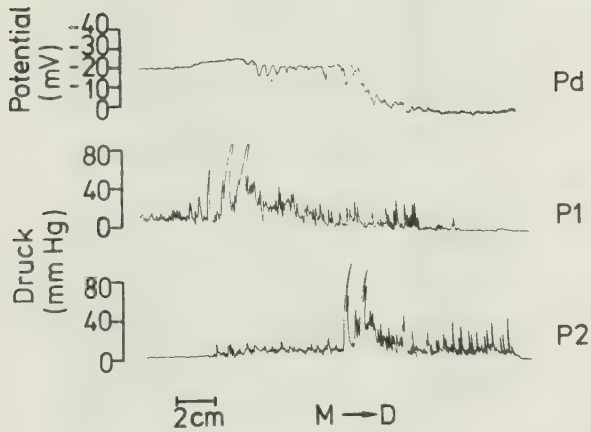


Abb. 23: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotential-
messung in der gastroduodenalen Übergangs-
zone eines wachen Hundes.
(Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
(P1) Druckkanal 1
(P2) Druckkanal 2
(M) Magen
(D) Duodenum

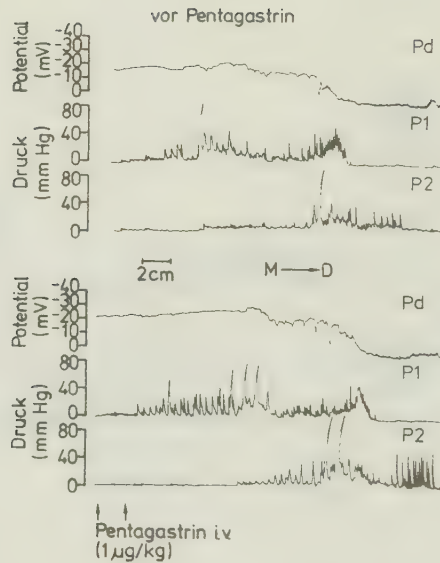


Abb. 24: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 1 µg/kg Pentagastrin i.v. (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2 (P1) Druckkanal 1 (P2) Druckkanal 2 (M) Magen (D) Duodenum

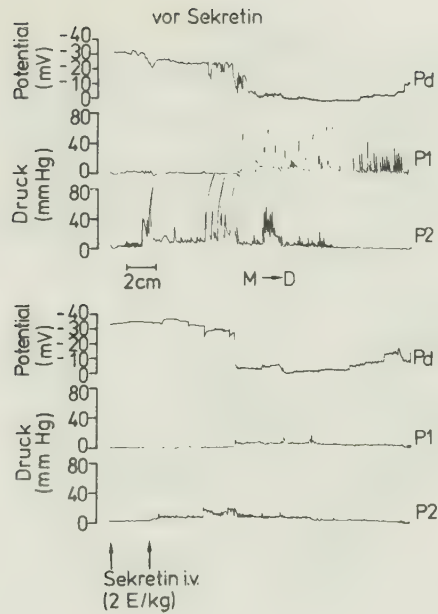


Abb. 25: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 2 E/kg Sekretin i.v.
 (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
 (P1) Druckkanal 1
 (P2) Druckkanal 2
 (M) Magen
 (D) Duodenum

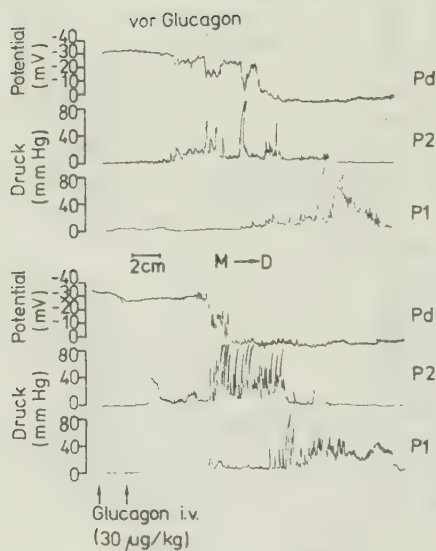


Abb. 26: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 30 µg/kg Glucagon i.v.
 (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
 (P1) Druckkanal 1
 (P2) Druckkanal 2
 (M) Magen
 (D) Duodenum

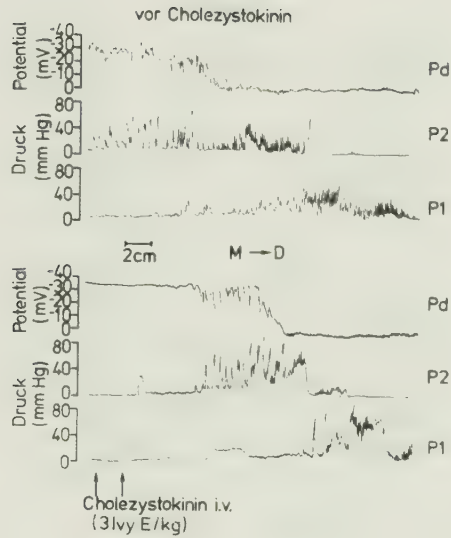


Abb. 27: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 3 Ivy-E/kg Cholezystokinin i. v.

- (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
- (P1) Druckkanal 1
- (P2) Druckkanal 2
- (M) Magen
- (D) Duodenum

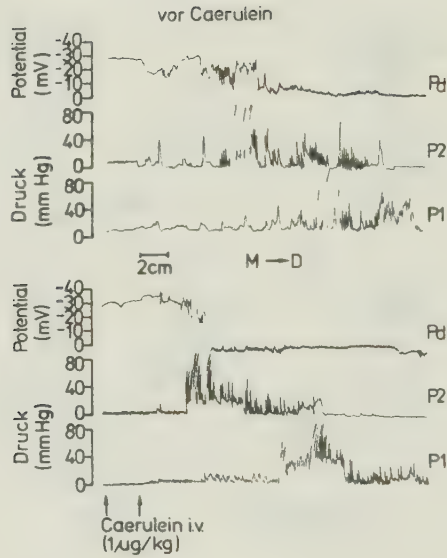


Abb. 28: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 1 µg/kg Caerulein i.v. (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2 (P1) Druckkanal 1 (P2) Druckkanal 2 (M) Magen (D) Duodenum

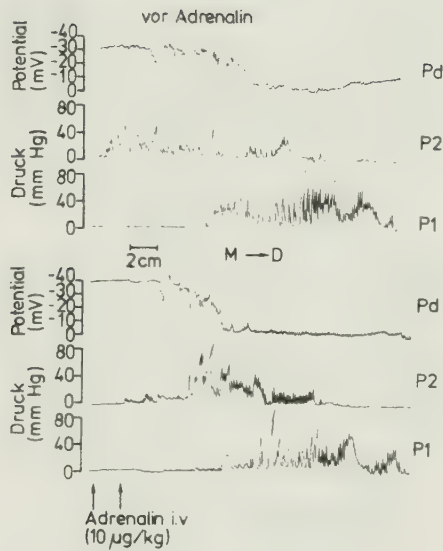


Abb. 29: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 10 µg/kg Adrenalin i.v.
(Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
(P1) Druckkanal 1
(P2) Druckkanal 2
(M) Magen
(D) Duodenum

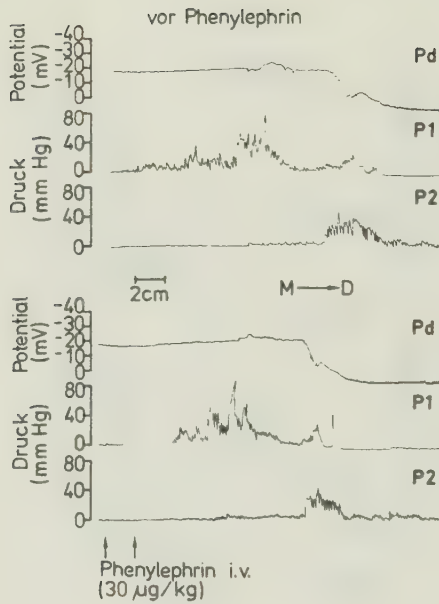


Abb. 30: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotential-
messung in der gastroduodenalen Übergangs-
zone eines wachen Hundes vor und nach einer
Einzelinjektion von 30 µg/kg Phenylephrin i.v.
(Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
(P1) Druckkanal 1
(P2) Druckkanal 2
(M) Magen
(D) Duodenum

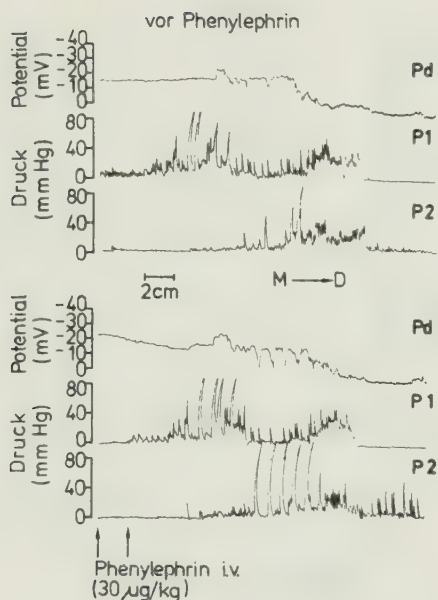


Abb. 31: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 30 µg/kg Phenylephrin i.v.
 (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
 (P1) Druckkanal 1
 (P2) Druckkanal 2
 (M) Magen
 (D) Duodenum

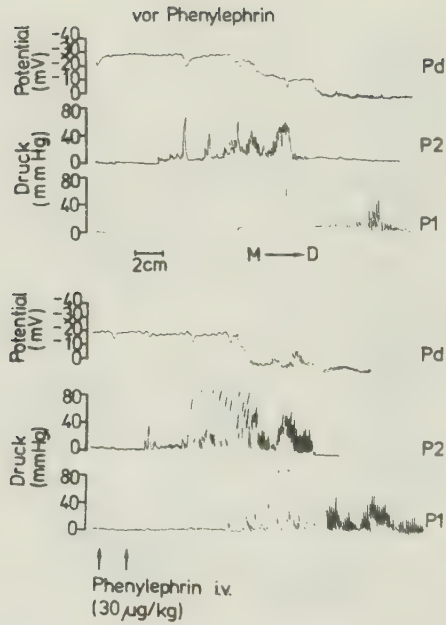


Abb. 32: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 30 µg/kg Phenylephrin i.v.
(Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
(P1) Druckkanal 1
(P2) Druckkanal 2
(M) Magen
(D) Duodenum

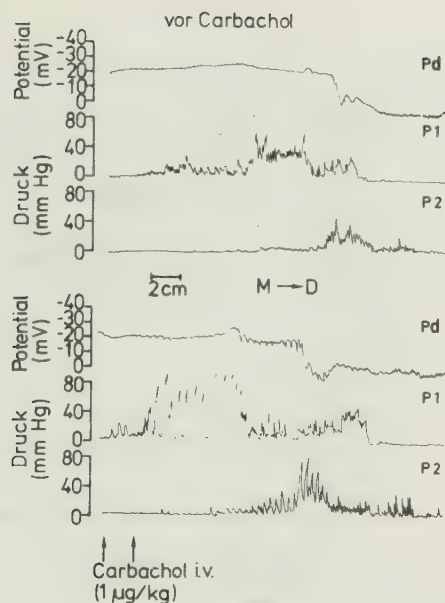


Abb. 33: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 1 µg/kg Carbachol i.v.
 (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
 (P1) Druckkanal 1
 (P2) Druckkanal 2
 (M) Magen
 (D) Duodenum

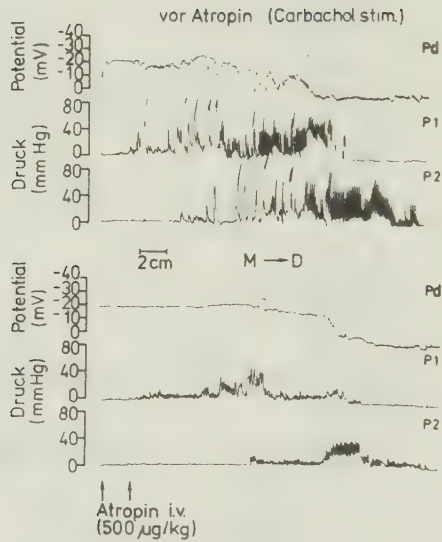


Abb. 34: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 500 µg/kg Atropin i.v. (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2 (P1) Druckkanal 1 (P2) Druckkanal 2 (M) Magen (D) Duodenum

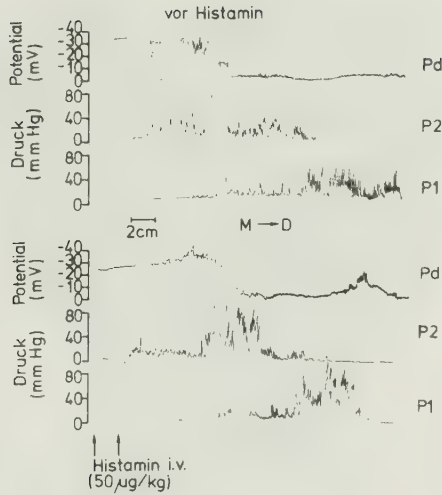


Abb. 35: Durchzugmanometrie und Oberflächenpotentialmessung in der gastroduodenalen Übergangszone eines wachen Hundes vor und nach einer Einzelinjektion von 50 µg/kg Histamin i.v.
 (Pd) Potentialmeßöffnung auf gleicher Höhe mit P2
 (P1) Druckkanal 1
 (P2) Druckkanal 2
 (M) Magen
 (D) Duodenum

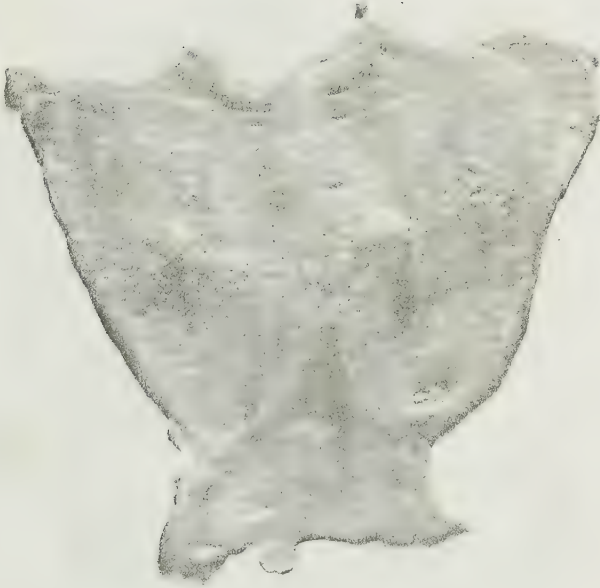


Abb. 36: Verlauf der Muskelfaserbündel im gastroduodenalen Übergang eines Hundes nach der Eröffnung an der Curvatura major und Entfernung der Mucosa.

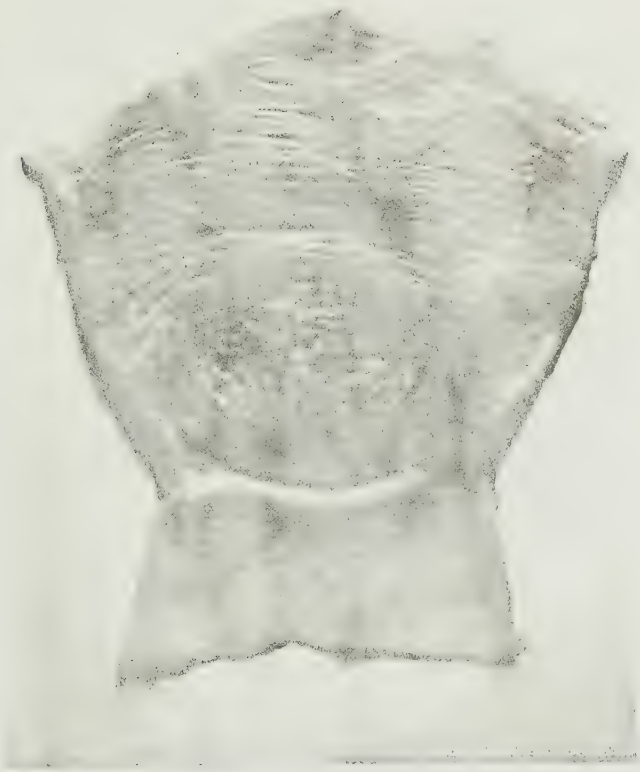


Abb. 37: Verlauf der Muskelfaserbündel im gastroduodenalen Übergang eines Hundes nach der Eröffnung an der Curvatura minor und Entfernung der Mucosa.

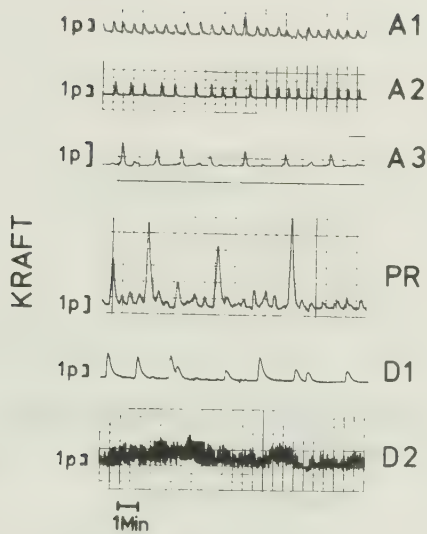


Abb. 38: Spontanmotilitätsmuster der isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund.

(A1) Antraler Muskelstreifen, 4 cm vom Pylorusring entfernt.

(A2) Antraler Muskelstreifen, 2 cm vom Pylorusring entfernt.

(A3) Antraler Muskelstreifen, 1 cm vom Pylorusring entfernt.

(PR) Pylorusringmuskelstreifen

(D1) Duodенaler Muskelstreifen, 1 cm vom Pylorusring entfernt.

(D2) Duodенaler Muskelstreifen, 4 cm vom Pylorusring entfernt.

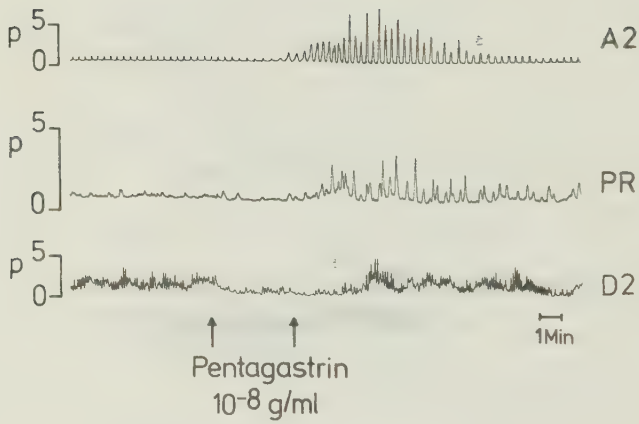


Abb. 39: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-8} g/ml Pentagastrin (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

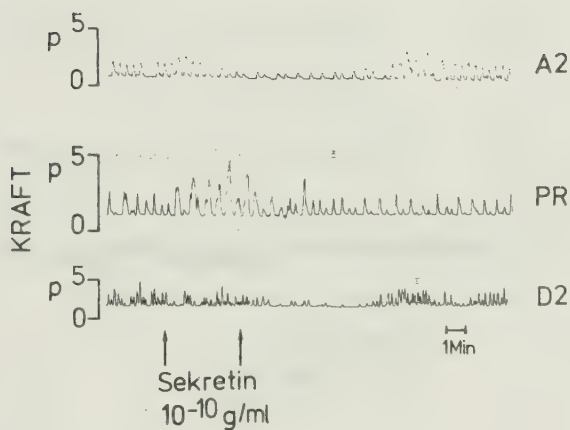


Abb. 40: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-10} g/ml Sekretin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

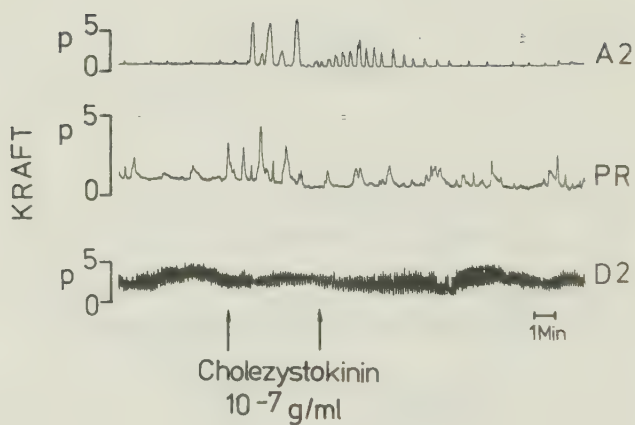


Abb. 41: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-7} g/ml CCK.
(Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

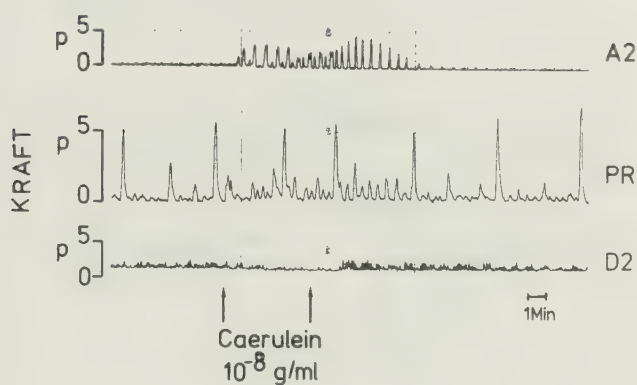


Abb. 42: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-8} g/ml Caerulein. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

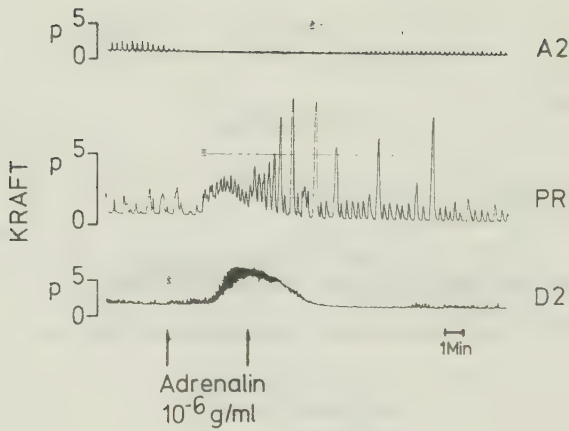


Abb. 43: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-6} g/ml Adrenalin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

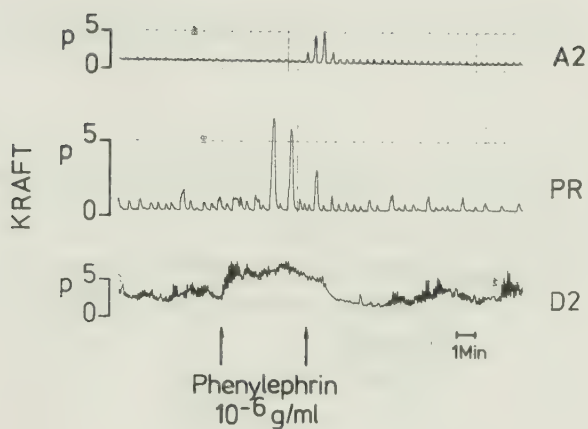


Abb. 44: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-6} g/ml Phenylephrin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

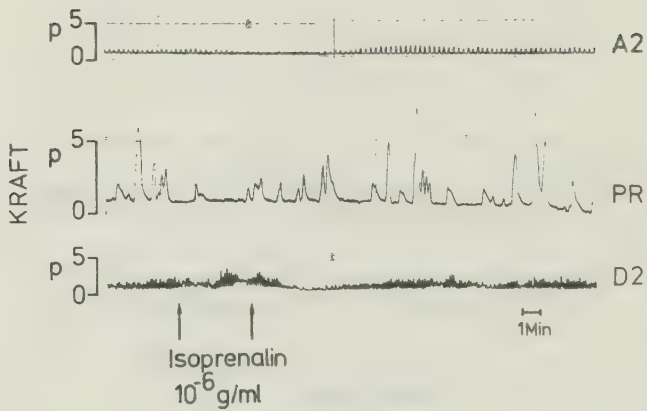


Abb. 45: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-6} g/ml Isoprenalin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

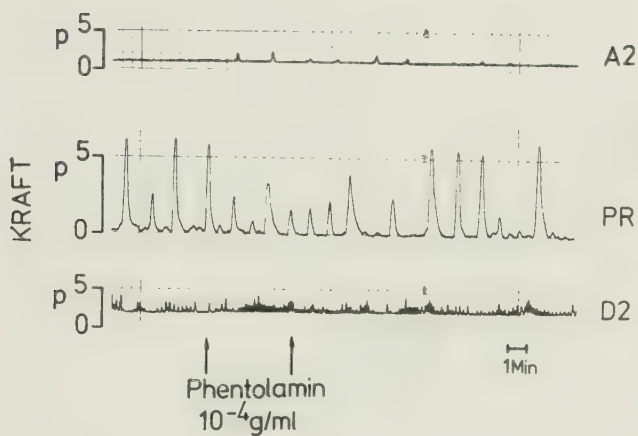


Abb. 46: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-4} g/ml Phentolamin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

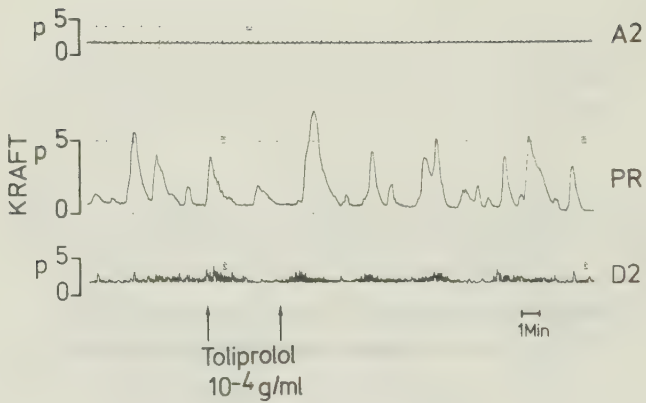


Abb. 47: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10⁻⁴ g/ml Toliprolol. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

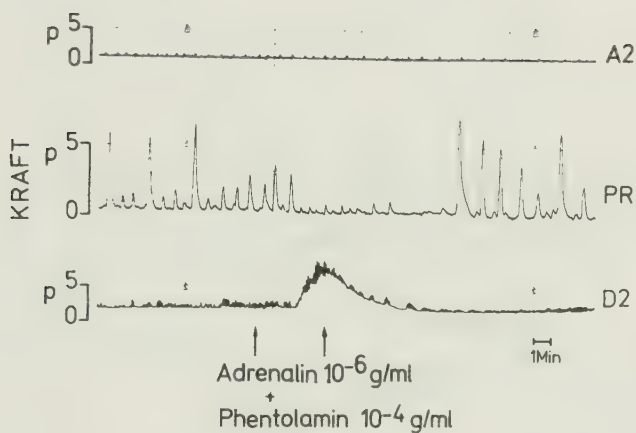


Abb. 48: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-6} g/ml Adrenalin und 10^{-4} g/ml Phentolamin.
(Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

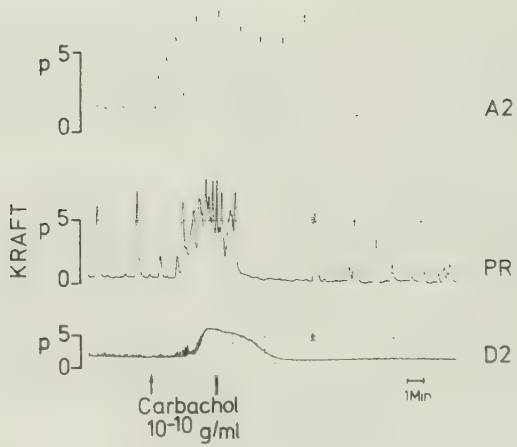


Abb. 49: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-7} g/ml Carbachol. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

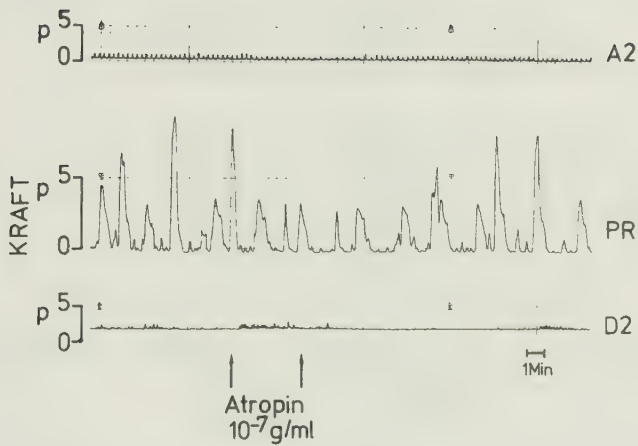


Abb. 50: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10⁻⁷ g/ml Atropin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

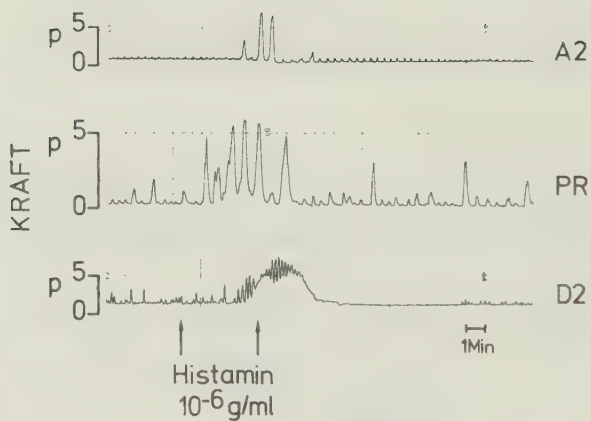


Abb. 51: Isometrische Kontraktionsmessung an isolierten Muskelstreifen aus der gastroduodenalen Übergangszone vom Hund nach 10^{-6} g/ml Histamin. (Bezeichnung s. Lokalisationsschema Abb. 5)

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- ABRAHAMSON, H.: Studies in the inhibitory nervous control of gastric motility
Amer. J. Physiol. 130, 791-801 (1940)
- ADAIR, G. S. and E. N. GOODMAN: A note on the potential difference across the stomach membranes in human subjects, and a simple type of calomel electrode
J. Physiol. (London) 87, 35-36 (1936)
- ANDERSSON, S. and M. J. GROSSMAN: Profile of pH, pressure, and potential difference at gastroduodenal junction in man
Gastroenterology 49, 364-371 (1965)
- ANURAS, S., A. R. COOKE and J. CHRISTENSEN: An inhibitory innervation at the gastroduodenal junction
J. Clin. Invest. 54, 529-535 (1974)
- ATKINSON, M., D.A.W. EDWARDS, A.J. HONOUR and E.N. ROWLANDS: Comparison of cardiac and pyloric sphincters: A manometric study
Lancet 2, 918 - 922 (1957)
- BASS, D.D., B. VANASIN, T.J. USTACH and M.M. SCHUSTER: An in vitromodel demonstrating specificity of sphincteric smooth muscle
Hopkins Med. J. 131, 436-440 (1972)

- BERTACCINI, G., M. IMPICCIATORE and G. De CARO:
Action of Caerulein and related substances
on the pyloric sphincter of the anaesthetized rat
Europ. J. Pharmacol. 22, 320-324 (1973)
- BRINK, B.M., J.F. SCHLEGEL and C.F. CODE: The pressure
profile of the gastroduodenal junctional
zone in dogs
GUT 6, 163-171 (1965)
- BRODY, D.A., J.M. WERLE, J. MESCHAN and J.P. QUICKLEY:
Intralumen pressures of the digestive tract,
especially the pyloric region
Amer. J. Physiol. 130, 791-801 (1940)
- BURNSTOCK, G.: Purinergic nerves
Pharmacol. Rev. 24, 509-581 (1972)
- CAPPER, W.M.: Factors on the pathogenesis of gastric ulcer
Ann. Roy. Coll. Surg. Eng. 40, 21-35 (1967)
- CARLSON, H.C., C.F. CODE and R.A. NELSON: Motor action of
the canine gastroduodenal junction:
A cineradiographic, pressure and electric
study
Amer. J. Digest. Dis. 2, 155-172 (1966)
- COHEN, S. and F. GREEN: The mechanics of esophageal muscle
contraction, Evidence of an inotropic effect
of gastrin
J. clin. Invest. 52, 2029-2040 (1973)

- CUMMINS, J.T. and B.E. VAUGHAN: Ionic relationships to the bioelectrogenic mechanisms in isolated rat stomach
Biochim. Biophys. Acta 94, 280-292 (1965)
- DANIEL, E. E.: A conceptual analysis of the pharmacology of gastrointestinal motility
Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion. International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, Section 39 (a), Volume II, p 501 (1973)
- DELANEY, J.P., J.W.B. CHENG, B.A. BUTLER et al.: Gastric ulcer and regurgitation gastritis
GUT 11, 715-719 (1970)
- DONNE, A.: Recherches sur quelques unes des propriétés chimiques des sécrétions, et sur les courants électriques qui existent dans les corps organisés
Ann. Chim. Phys. 57, 398-416 (1834)
- Du PLESSIS, D. J.: Pathogenesis of gastric ulceration
Lancet 1, 974-978 (1965)
- FISHER, R.S., W. LIPSHUTZ and S. COHEN: The hormonal regulation of pyloric sphincter function
J. Clin. Invest. 52, 1289-1296 (1973)
- FISHER, R.W. and S. COHEN: Physiological characteristics of the human pyloric sphincter
Gastroenterology 64, 67-75 (1973)

- GOLENHOFEN, K. und D. von LOH: Elektrophysiologische Untersuchungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Tania coli des Meerschweinchens
Pflügers Arch. 314, 312-328 (1970)
- GREGORY, R. A.: Gastric secretory responses after portal venous ligation
J. Physiol. 144, 123 (1958)
- HALTER, F., J. FLOCKINGER and V. SCHILT: A simple animal preparation to study the effect of gastrointestinal hormones and related peptides on pyloric function
4th International symposium on gastrointestinal motility at Banff, 251-258 (1973)
- HOGBEN, C.A.M.: Active transport of chloride by isolated frog gastric epithelium: Origin of the gastric mucosal potential
Amer. J. Physiol. 180, 641-649 (1955)
- ISENBERG, J.I. and A. CSENDES: Effect of octapeptide of cholecystokinin on canine pyloric pressure
Amer. J. Physiol. 222, 428-431 (1972)
- JANOWITZ, H.D.: Bile in the stomach
Gastroenterology 57, 356-357 (1969)
- KAYE, M.D., J.P. SHOWALTER, K.C. ROCK and E. JOHNSON:
A circumferentially-sensitive miniatur transducer for study of human esophageal motility
Gastroenterology 64, 752 (1973)

- LIPSHUTZ, W. and S. COHEN: Interaction of gastrin I
and secretion on gastrointestinal
circular muscle
Amer. J. Physiol. 222, 775-781 (1972)
- MANTOVANI, P. and G. BERTACCINI: Action of caerulein and
related substances on gastrointestinal
motility of anaesthetized dog
Arch. Intern. Pharmacodyn. 193, 362 (1971)
- MEHTA, S. J., M. D. KAYE and J. P. SHOWALTER:
Is there a pyloric sphincter?
Gastroenterology 66,
- ORLANDINI, I., M. IMPICCIATORE e G. BERTACCINI:
Diagnostica radiologica dell'apparato
digerente sotto controllo farmacologico
XXV. Congr. Soc. Ital. Radiol. Med.
Montecantini 1. - 4.6. 1972
- POPE, C. E.: A dynamic test of sphincter strength:
Its application to the lower esophageal
sphincter
Gastroenterology 52, 779-786 (1967)
- RHODES, J.: Progress in Gastroenterology
Etiology of gastric ulcer
Gastroenterology 63, 171 (1972)

- SCHULTZ, S. G. and P. F. CURRAN: Intestinal absorption of sodium chloride and water, p 1245-1275
In: C.F. CODE and W. HEIDEL (eds) Handbook of physiology Sect. 6: Alimentary canal, Vol. III (1968)
- VILLEGAS, L.: Cellular location of the electrical potential difference in frog gastric mucosa
Biochim. Biophys. Acta 64, 359-367 (1962)
- WALDECK, F.: Functional analysis of the lower esophageal sphincter
Europ. J. Physiol. (Pflügers Arch.) 307, R-99 (1969)
- WALDECK, F.: A new procedure for functional analysis of the lower esophageal sphincter
Europ. J. Physiol. (Pflügers Arch.) 335, 74-84 (1972)
- WALDECK, F., H.M. JENNEWEIN and R. SIEWERT:
The continuous withdrawal method for the quantitative analysis of the lower esophageal sphincter (LES) in humans
Europ. J. clin. Invest. 3, 331-337 (1973)
- WINANS, C.S. and L.D. HARRIS: Quantitation of lower esophageal sphincter competence
Gastroenterology 52, 773-778 (1967)

L E B E N S L A U F

Ich heie Ulrich Meyer und bin am 19. Januar 1945 in Pohlschildern/Kreis Liegnitz geboren. Die Volksschule besuchte ich in Travemünde und Rüdesheim. Ab Ostern 1955 war ich Schüler des Rheingaugymnasiums in Geisenheim, das ich 1961 mit dem Zeugnis der Mittleren Reife verließ. Dann trat ich als Lehrling in die Firma C. H. Boehringer Sohn in Ingelheim ein. Im Herbst 1964 legte ich vor der Industrie- und Handelskammer die Prüfung als Chemielaborant ab. Bis zur Einberufung zum Militär-dienst im April 1965 und im Anschluß daran war ich in der Firma C. H. Boehringer Sohn beschäftigt.

Ab April 1967 war ich Schüler des Ketteler-Kollegs, einer Institution des Zweiten Bildungsweges, in Mainz. Nach der Reifeprüfung im Herbst 1970 immatrikulierte ich mich zum WS 1970/71 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zum Studienfach Medizin. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 5. 10. 1971, die ärztliche Vorprüfung am 23. 3. 1973 und das Staats-examen am 8. 7. 1976.

Seit dem 1. 10. 1976 bin ich als Medizinalassistent an den Städtischen Kliniken Wiesbaden, Abteilung Unfallchirurgie, tätig.

Am 2. 10. 1970 heiratete ich die Sekretärin Gisela Kasel.

Herrn Prof. Dr. Franz WALDECK möchte ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen meinen herzlichen Dank sagen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Hans-Michael JENNEWEIN für seine fortlaufenden Beratungen bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin danke ich der Firma C. H. Boehringer Sohn, in deren pharmakologischen Laboratorien die Versuche durchgeführt wurden.

